

Instrumentos de avaliação para o diagnóstico da fraqueza muscular adquirida na unidade de terapia intensiva: Revisão narrativa

Assessment tools instruments for diagnostics of the intensive care unit acquired weakness:

Narrative review

Instrumentos de evaluación para el diagnóstico de la debilidad muscular adquirida en las unidades de cuidados intensivos: Revisión narrativa

Recebido: 11/06/2021 | Revisado: 19/06/2021 | Aceito: 23/06/2021 | Publicado: 07/07/2021

Luciana Carrascal de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6083-0589>

Instituto Educacional Campos, Brasil

E-mail: lucianacarrascal@hotmail.com

Mayara Rodrigues Ribeiro Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4111-9222>

Instituto Educacional Campos, Brasil

E-mail: mayara.rr21@hotmail.com

Jessica Delamuta Vitti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1987-3891>

Instituto Educacional Campos, Brasil

E-mail: jehvitti@hotmail.com

Nelson Francisco Serrão Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0280-0752>

Instituto Educacional Campos, Brasil

E-mail: nelsonserrao@unipampa.edu.br

Resumo

Introdução: a fraqueza muscular adquirida (FMA) é uma condição corriqueira em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) devido a inatividade, ventilação mecânica, uso de bloqueador neuromuscular, choque, sepse, insuficiência renal e hiperglicemia. A FMA é identificada por redução de força muscular generalizada, que atinge de forma simétrica músculos periféricos e respiratórios. Objetivo: verificar os principais instrumentos de avaliação para o diagnóstico de FMA na UTI e tratamentos disponíveis. Metodologia: trata-se de uma revisão de literatura, do tipo narrativa, realizada através de pesquisas nas bases de dados *Lilacs*, *Medline* e *Pubmed*, com estudos entre os anos de 2016 à 2020. Resultados: foram identificados 887 artigos inicialmente, dos quais foram excluídos 838 artigos a partir da leitura dos títulos e resumos, sendo que 49 destes foram lidos integralmente e 15 atendiam aos critérios de inclusão onde 8 tratavam sobre o diagnóstico e 7 a respeito do tratamento da FMA na UTI, os quais foram incluídos nesta revisão. Conclusão: a FMA na UTI é vivenciada frequentemente em pacientes críticos mantidos em repouso, os instrumentos de avaliação mais utilizados foram o *Medical Research Council* (MRC), a dinamometria e a ultrassonografia. A mobilização precoce é considerada como ferramenta para melhora funcional do doente crítico, sendo assim uma escolha viável e segura de tratamento.

Palavras-chave: Debilidade muscular; Unidades de Terapia Intensiva; Diagnóstico; Reabilitação; Terapêutica.

Abstract

Introduction: the intensive care unit acquired weakness (ICUAW) is a common condition in patients of the intensive care unit (ICU) due to inactivity, mechanical ventilation, use of neuromuscular blocker, chock, sepsis, renal failure and hyperglycemia. The ICUAW is identified by the overall reduction of the muscle strength, this affects in symmetrical ways the peripheral and respiratory muscle. Objective: verify the principals evaluation tools for the diagnostic of the ICUAW and available treatments. Methodology: review of narrative literature, through researches in the data base of *Lilacs*, *Medline* y *PubMed*, with studies between the years of 2016 until 2020. Results: originally were identified 8887 papers, where 838 were excluded by the reading of the summary and title, 49 papers were read in full and 15 more that attempted the criteria were included in this review, 8 treated about the diagnosis and 7 in respect of the ICUAW treatment in the ICU. Conclusion: the ICUAW is often experienced in critical patients kept in rest, the most used tolls for the diagnostic were the *Medical Research Council* (MRC), dynamometer and the ultrasound examination. The early mobilization is considered an improvement tool for the recovery of the critical sick, therefore is a secure and viable option for the treatment.

Keywords: Muscle Weakness; Intensive Care Units; Diagnosis; Rehabilitation; Therapeutics.

Resumen

Introducción: la debilidad muscular adquirida es una condición corriente en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), debido a la inactividad, ventilación mecánica, uso de bloqueador neuromuscular, choque, sepsis, insuficiencia renal e hiperglucemia. La debilidad es identificada por la reducción de fuerza muscular generalizada, que atinge de modo simétrico músculos periféricos y respiratorios. **Objetivo:** verificar los principales instrumentos de evaluación para el diagnóstico de la debilidad en la UCI e tratamientos disponibles. **Metodología:** revisión de literatura narrativa, mediante búsquedas en las bases de datos Lilacs, Medline y Pubmed, con estudios entre los años de 2016 hasta 2020. **Resultados:** se identificaron 887 artículos inicialmente, donde se excluyeron 838 artículos por la lectura de títulos y resúmenes, 49 estudios han sido leídos integralmente e incluidos 15 en esta revisión que atendían a los criterios de inclusión donde hablaban sobre el diagnóstico o tratamiento de la debilidad muscular adquirida en la UCI, 8 trataban del diagnóstico y 7 trataban sobre el tratamiento de la debilidad muscular adquirida en la UCI. **Conclusión:** la debilidad en la UCI es vivenciada frecuentemente en pacientes críticos mantenidos en reposo, los instrumentos más utilizados para ese diagnóstico fueron el Medical Research Council (MRC), la dinamometría y el examen de ultrasonido. La movilización precoz es considerada como herramienta para mejora funcional del enfermo crítico, por tanto, una opción viable y segura de tratamiento.

Palabras clave: Debilidad Muscular; Unidades de Cuidados Intensivos; Diagnóstico; Rehabilitación; Terapéutica.

1. Introdução

O desenvolvimento de novas tecnologias para tratamento de pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), vem permitindo a diminuição da mortalidade de pacientes críticos (Aguiar, Westphal, Dadam, Mota, Pflutzenreuter & França, 2019). A fraqueza muscular adquirida (FMA) é uma condição comum encontrada em pacientes em UTI devido a inatividade, a inflamação e o uso de agentes farmacológicos. Sendo definida por diminuição de força muscular generalizada, de forma simétrica, atingindo músculos periféricos e respiratórios, desenvolvida durante a internação na UTI sem que haja outra causa conhecida além da doença aguda (Doiron, Hoffmann & Beller, 2018; Ballve, Dargains, Inchaustegui, Bratos, Percz & Ardariz *et al.*, 2017).

Quanto à incidência a FMA é observada em 25 a 50% dos pacientes que permanecem mais que 5 dias em Ventilação Mecânica Invasiva (VMI), podendo prolongar tempo de internação, associado ao aumento da morbidade e mortalidade (Vicente, Amoza, García, Tocalini, Prieto & Savio *et al.*, 2020; Ballve *et al.*, 2017). Dentre os sobreviventes 60 a 80% apresentarão comprometimento funcional (Zhou, Shi, Fan & Zhu, 2020).

As causas deste acometimento são multifatoriais e incluem ventilação mecânica, repouso prolongado no leito, uso de bloqueador neuromuscular, choque, sepse, insuficiência renal e hiperglicemia (Ballve *et al.*, 2017). A imobilidade resulta na atrofia muscular por desuso, promovendo a perda da massa muscular, afetando o sistema músculo esquelético nas alterações das fibras de miosina, promovido pelo estresse oxidativo, redução da síntese proteica e aumento da proteólise (Hodgson & Tipping, 2017).

O diagnóstico exige que seja excluído qualquer outra causa de fraqueza muscular, além da doença crítica, recomenda-se que seja realizada uma avaliação de força muscular a beira leito utilizando o *Medical Research Council* (MRC), uma ferramenta simples e de fácil aplicabilidade, em que são testados 12 grupos musculares variando de 0 (ausência de contração) a 5 (força normal). A soma da pontuação varia de 0 a 60, e valores abaixo de 48 remetem ao diagnóstico de fraqueza muscular. Também pode ser utilizada como diagnóstico a dinamometria manual, sendo uma ferramenta interessante para avaliar a função neuromuscular, medindo a força muscular isométrica. Outro instrumento utilizado para identificar a FMA é a ultrassonografia muscular que identifica atrofia, alterações arquitetônicas e fasciculações (Hermans & Van den Berghe, 2015; Latronico & Gosselink, 2015).

Atuando na prevenção e tratamento da FMA vem se destacando a mobilização precoce, reduzindo o tempo de internação, melhorando a circulação, ventilação e capacidade física, além de ser uma técnica segura e efetiva (Castro-Avila, Serón, Fan, Gaete & Mickan, 2015; Sachetti, Dal'Acqua, Lemos, Naue, Santos & Bianchi *et al.*, 2017; Zhou *et al.*, 2020).

Portanto, o objetivo deste estudo foi identificar os principais instrumentos de avaliação muscular para diagnóstico de FMA na UTI e verificar intervenções de tratamento, por meio de uma revisão narrativa da literatura.

2. Metodologia

O estudo consiste em uma revisão de literatura narrativa, com análise qualitativa dos artigos (Rother, 2007), que foi realizada nas bases de dados eletrônicas: *Lilacs*, *Medline* e *Pubmed*, limitada nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, com estudos realizados do ano de 2016 à 2020. Os descritores utilizados foram: “*muscle weakness*”, “*intensive care units*”, “*diagnosis*”, “*rehabilitation*”, “*therapeutics*” e suas variações em português e espanhol, através de pesquisa nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Foram incluídos nesse estudo os ensaios clínicos e de coorte cujo desfecho era diagnóstico e/ou tratamento da FMA na UTI e que possuísem o escore de STROBE acima de 11 pontos. Foram excluídos os artigos que não possuíam acesso na íntegra, que não incluíam o assunto pesquisado, estudos do tipo revisão de literatura, meta análise, estudos de caso e protocolos, artigos com publicação anterior ao ano de 2016, estudos cuja população foi composta por animais ou crianças, artigos duplicados e/ou que descrevessem os pacientes com FMA após a alta hospitalar à médio e longo prazo.

Além disso, foi utilizada uma adaptação da lista de verificação STROBE (von Elm, Altman, Egger, Pocock, Gøtzsche & Vandembroucke *et al.*, 2008), uma ferramenta comumente usada para orientar o relato de estudos observacionais, a fim de avaliar a qualidade dos artigos incluídos no estudo. Os itens selecionados e adaptados para a presente revisão estão listados na Tabela 1. A adaptação da lista de verificação STROBE para a classificação da qualidade dos estudos incluídos nesta revisão narrativa consistiu-se de 15 itens, cada um representando um ponto ou meio ponto quando subdividido, desta forma, se o artigo pontuasse em todos os itens, recebia uma pontuação total de 15 pontos. Os pontos de corte estabelecidos para a classificação da qualidade foram: 0 a 5 pontos = baixa qualidade; 6 a 10 pontos = qualidade moderada; e 11 a 15 pontos = alta qualidade. Os 15 estudos que alcançaram qualidade alta, de acordo com os critérios mencionados acima, foram incluídos na análise final (Tabelas 2 e 3).

Tabela 1. Adaptação da lista de verificação STROBE para classificação da qualidade dos estudos.

Item	Tópico e recomendação
1	Título e Resumo: a) inclui no título e/ou resumo pelo menos uma das palavras-chave utilizadas na pesquisa; b) resumo fornece uma sinopse do que foi realizado e encontrado.
2	Introdução: explica os motivos e a base científica para a realização da pesquisa
3	Introdução: inclui objetivos gerais e específicos, considerando claramente qualquer hipótese pré-estabelecida
4	Métodos: apresenta no início do documento os principais elementos do desenho do estudo.
5	Métodos: descreve contexto, locais e datas relevantes, incluindo períodos de recrutamento, exposição, monitoramento e coleta de dados.
6	Métodos: apresenta os critérios de elegibilidade, bem como as fontes e métodos de seleção dos participantes. Especifica métodos de acompanhamento quando aplicável (estudos de coorte).
7	Métodos: define claramente todas as variáveis: resposta, exposição, predição, variáveis confundidoras e modificadoras de efeito. Se aplicável, fornece critérios de diagnóstico.
8	Métodos: especifica e detalha os métodos e instrumentos de medição.
9	Métodos: o tamanho da amostra foi determinado racionalmente.
10	Métodos: a) explica como as variáveis quantitativas foram tratadas na análise; b) pelo menos um teste estatístico foi realizado para verificar a relação em questão.
11	Resultados: a) apresenta pelo menos uma informação numérica relacionada à análise da associação em questão; b) se as variáveis foram categorizadas, os pontos de corte foram descritos
12	Resultados: fornece estimativas não ajustadas e, se aplicável, ajustadas para fatores de confusão (especificar), bem como sua precisão (por exemplo, intervalos de confiança de 95%).
13	Discussão: resume os principais resultados do estudo.
14	Discussão: discute as limitações, considera possíveis fontes de viés ou imprecisão.
15	Discussão: a) apresenta uma interpretação geral prudente dos resultados, considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises e resultados de estudos similares; b) discute a possibilidade de generalização dos resultados (validade externa).

Fonte: von Elm *et al.* (2008).

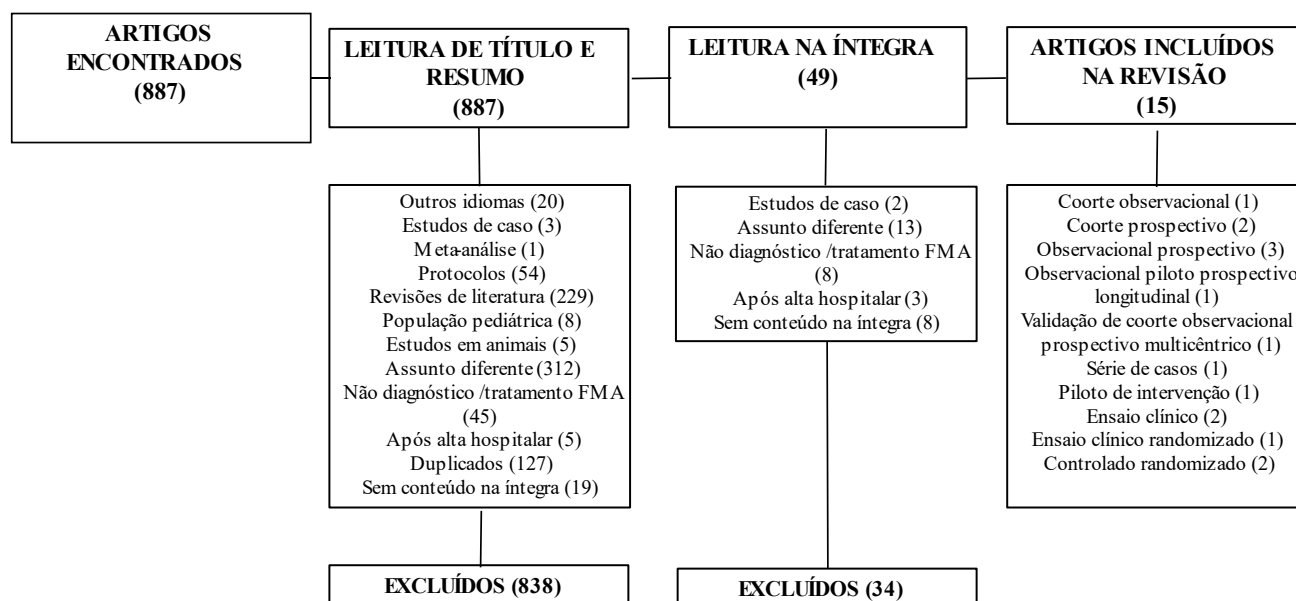
A Tabela 1 apresenta uma adaptação da lista de verificação STROBE, que fornece uma pontuação aos artigos, sendo que o item 1 avalia o título e resumo, 2 e 3 a introdução, 4 ao 10 a metodologia, 11 e 12 os resultados e 13 ao 15 a discussão. Os estudos podem receber a pontuação de baixa, moderada e alta qualidade.

3. Resultados

Após uma busca criteriosa nas bases de dados foram identificados 887 artigos, em seguida foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos quais foram excluídos 838 artigos (20 artigos em outros idiomas, 3 estudos de caso, 1 meta análise, 54 protocolos, 229 revisões, 8 estudos em população pediátrica, 5 estudos com animais, 312 que não falavam sobre o assunto, 45 que não abordavam o diagnóstico ou tratamento da FMA, 5 descreviam os pacientes com FMA após a alta hospitalar à médio e longo prazo, 137 artigos duplicados e 19 sem acesso do conteúdo na íntegra), sendo lidos integralmente 49 artigos, dos quais foram excluídos 34 estudos (2 estudos de caso, 13 tratavam de assunto diferente, 8 não abordavam sobre o diagnóstico ou tratamento da FMA, 3 eram sobre a FMA após a alta hospitalar à médio e longo prazo e 8 sem acesso ao conteúdo na íntegra), e portanto incluídos 15 nesta revisão, onde todos apresentaram alta qualidade através da avaliação STROBE e assim sendo nenhum precisou ser excluído.

A Figura 1 apresenta as etapas metodológicas utilizadas para a seleção dos estudos. A tabela 2 e 3 descrevem a avaliação da qualidade dos estudos, que foram divididos em diagnóstico da FMA na UTI (tabela 2) e tratamento da FMA na UTI (tabela 3), ambas são uma adaptação da lista de verificação STROBE. Os artigos incluídos foram divididos em diagnóstico (Tabela 4) e tratamento (Tabela 5) da FMA.

Figura 1. Organograma da seleção dos artigos para o estudo.



Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 1 expõe o organograma, discriminando o número de artigos encontrados, a quantidade de artigos excluídos, os critérios de exclusão e quantos artigos foram selecionados para esta revisão.

Tabela 2. Descrição da avaliação da qualidade dos estudos incluídos na tabela de diagnóstico de FMA. Critérios adaptados da lista de verificação STROBE.

Artigo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
Samosawala <i>et al.</i> , (2016).	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0,5	13,5
Kawahara <i>et al.</i> , (2016).	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	14,5
Hernández-Socorro <i>et al.</i> , (2018).	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0,5	13,5
Kelmenson <i>et al.</i> , (2018).	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15
Patejdl <i>et al.</i> , (2019).	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	14
Bragança <i>et al.</i> , (2019).	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15
Xie <i>et al.</i> , (2020).	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14,5
Witteveen <i>et al.</i> , (2020).	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3. Descrição da avaliação da qualidade dos estudos incluídos na tabela de tratamento de FMA. Critérios adaptados da lista de verificação STROBE.

Artigo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
Enciso-Olivera <i>et al.</i> , (2016).	0,5	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	13,5
Wollersheim <i>et al.</i> , (2017).	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	14
Sommers <i>et al.</i> , (2017).	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
Sarfati <i>et al.</i> , (2018).	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	0,5	14
Veldema <i>et al.</i> , (2019).	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	14
Nakamura <i>et al.</i> , (2019).	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15
França <i>et al.</i> , (2020).	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15

Fonte: Dados da pesquisa.

As Tabelas 2 e 3 apresentam a qualidade dos estudos sobre o diagnóstico (Tabela 2) e tratamento (Tabela 3) de FMA na UTI, através da lista de verificação STROBE, onde todos artigos apresentaram alta qualidade.

Tabela 4. Resultado dos artigos encontrados do diagnóstico de FMA.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Variáveis	Conclusão
Samosawala <i>et al.</i> , (2016).	Coorte observacional	Observar mudanças nos valores de dinamometria para bíceps, tríceps e deltoide na extremidade superior e quadríceps, dorsiflexores e flexores plantares nas extremidades inferiores durante internação na UTI.	Foi utilizado o dinamômetro portátil para mensurar a força gerada para cada músculo nos dias 1, 3, 5 e 7, os pacientes foram instruídos para realizar contração isométrica máxima durante a medida, realizaram 3 esforços para cada músculo e o melhor entre as 3 tentativas foi registrado.	Esse estudo mostrou uma redução progressiva na força muscular periférica medida pelo dinamômetro portátil durante o período inicial de internação na UTI.
Kawahara <i>et al.</i> , (2016).	Estudo observacional prospectivo	Avaliar o grau de atrofia do músculo esquelético durante uma internação relativamente curta na UTI, identificar a região do músculo que é suscetível ao desuso em pacientes criticamente enfermos e se o grau de atrofia era diferente com o nível de AVDs antes da admissão.	Pacientes que necessitaram de repouso no leito na admissão da UTI, foram divididos em 2 grupos: grupo dependentes e independentes nas AVDs antes da admissão na UTI. O grau de atrofia do músculo esquelético foi avaliado no dia, 72 e 144 horas após admissão na UTI, medindo circunferência dos MMII e MMSS.	A atrofia muscular por desuso em pacientes com doenças graves desenvolveram-se rapidamente, especialmente nos MMII em pacientes que eram independentes nas AVDs antes da admissão na UTI. Este resultado enfatiza a necessidade de reabilitação precoce intensiva concentrando-se nos músculos dos MMII para prevenir a atrofia muscular.
Hernández-Socorro <i>et al.</i> , (2018).	Observacional prospectivo	Investigar um novo protocolo de ultrassonografia, confiável e estruturado para avaliar a quantidade e qualidade dos músculos na sarcopenia em pacientes com suspeita de fraqueza muscular adquirida na UTI.	Foi realizada uma análise multivariada em 29 casos e 19 controles, utilizando um protocolo de US que avalia a qualidade do músculo QRF em tempo real modo B, Doppler colorido e US em modo M e avaliar a espessura do tendão central intramuscular QRF, a área de secção transversal e a espessura do músculo no modo B de US.	Um protocolo de US permitiu avaliar as mudanças quantitativas e qualitativas no músculo QRF em pacientes graves, ventilados mecanicamente com suspeita clínica de fraqueza neuromuscular adquirida. Entre as alterações quantitativas do US, a área e a espessura muscular diminuíram significativamente e a espessura do tendão central do

				QRF aumentou significativamente nos casos em relação aos controles. Esses achados são relevantes porque mostram, pela primeira vez, que o tendão central QRF não sofre atrofia devido à sua natureza de tecido conjuntivo denso, isto foi ultrassonograficamente mais evidente em pacientes graves catabolicamente com perda de músculo QRF.
Kelmenson <i>et al.</i> , (2018).	Coorte prospectivo	Avaliar a generalização e validade dos estudos de condução nervosa única e testes de US muscular para identificar polineuropatia de doença crítica e também a capacidade do US muscular para avaliar o prognóstico dos pacientes.	Pacientes com permanência na UTI por mais de 48 horas requerendo VM, foram avaliados semanalmente pelo MRC, teste de condução nervosa única, US e eletromiografia.	A condução nervosa única e o US muscular alcançaram acurácia diagnóstica para pacientes em risco de polineuropatia de doença crítica. A utilização desses testes pode ser benéfica para pacientes criticamente enfermos com risco de polineuropatia de doença crítica.
Patejdl <i>et al.</i> , (2019).	Observacional piloto prospectivo longitudinal	Investigar a relação entre o aumento da ecogenecidade muscular, marcadores séricos de inflamação, dano endotelial e sua relevância para fraqueza adquirida na UTI em pacientes criticamente enfermos.	No estudo foi utilizado dois grupos: grupo composto por indivíduos saudáveis e grupo de pacientes de UTI. Foram avaliados sinais de fraqueza muscular utilizando MRC, a ecogenecidade com ultrassonografia nos músculos: quadríceps femoral, tibial anterior, bíceps braquial e braquiorradial bilateral; além de marcadores séricos de inflamação Syndecan-1 nos dias 3 e 10.	Avaliações puramente clínica e eletrofísicas de pacientes na UTI são insuficientes para diagnóstico de fraqueza adquirida na UTI nos primeiros cursos da doença. O uso combinado de varreduras de ultrassom de músculos e biomarcadores inflamatórios pode, portanto, ser útil no diagnóstico da síndrome de fraqueza adquirida em terapia intensiva e na previsão do resultado de longo prazo para a saúde de pacientes com doenças graves.
Bragança <i>et al.</i> , (2019).	Coorte prospectivo	Testar a concordância entre a dinamometria de preensão manual e o MRC para o diagnóstico de fraqueza adquirida na UTI e avaliar se os achados de dinamometria estão associados à morbidade e mortalidade.	Pacientes que precisaram de pelo menos 5 dias de cuidados críticos foram incluídos e avaliados pelo MRC e dinamometria.	A FMA na UTI está associada a maior tempo de internação e retardo no desmame da VM durante o período de pelo menos 6 meses, sugerindo que esta condição está relacionada a consequências de longo prazo. A dinamometria de preensão manual pode fornecer uma alternativa ao exame MRC, sendo um método simples, rápido e preciso para o diagnóstico de FMA na UTI.
Xie <i>et al.</i> , (2020).	Observacional prospectivo	Esclarecer a relação entre GDF-15 e perda muscular em pacientes de UTI tratados com VM, bem como avaliar sua utilidade	Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo fraqueza muscular adquirida na UTI e grupo sem fraqueza muscular adquirida na UTI.	A elevação sustentada do nível de concentração plasmática do GDF-15 foi associada a perda de massa muscular em pacientes

		como biomarcador precoce de perda muscular no diagnóstico precoce de FMA na UTI.	Foram coletadas amostras de sangue nos dias 1, 4 e 7, nesses dias todos os analgésicos e sedativos foram suspensos, o nível plasmático de GDF-15 foi detectado por ELISA, a área do reto femoral foi medida por US e a força muscular por MRC.	internados na UTI. O nível de plasma GDF-15 no dia 7 tem um alto rendimento diagnóstico para fraqueza muscular adquirida na UTI, demonstrou ser um candidato a biomarcador ideal para perda de massa muscular em fraqueza muscular adquirida na UTI.
Witteveen <i>et al.</i> , (2020).	Validação de coorte observacional prospectivo multicêntrico	Validar externamente e se necessário atualizar o modelo de predição desenvolvido anteriormente para FMA na UTI. A validação externa incluiu validação temporal (pacientes de um período posterior) e geográfica (pacientes de outras instituições) para avaliar a generalização do modelo.	Pacientes recém admitidos na UTI e em VM em 48 horas foram avaliados com a relação PaO ₂ /FiO ₂ , transfusão de eritrócitos, hipercalcemia e hipofosfatemia, MRC quando pacientes estavam alertas, APACHE IV e SOFA.	O modelo de predição desenvolvido anteriormente para FMA na UTI mostrou baixo desempenho em uma nova coorte de validação multicêntrica independente. Os métodos de atualização do modelo melhoraram a calibração, mas não a discriminação. O modelo de previsão recém derivado mostrou discriminação justa e classificou os pacientes melhor do que os escores APACHE IV e SOFA. Isso indica que a previsão precoce de FMA na UTI ainda é um desafio e precisa de mais atenção.

UTI: Unidade de terapia intensiva; AVD's: Atividades de vida diária; MMII: Membros inferiores; MMSS: Membros superiores; VM: Ventilação mecânica; US: Ultrassom; QRF: Quadríceps reto femoral; MRC: *Medical research council*; FMA: Fraqueza muscular adquirida; GDF-15: *Growth differentiation factor-15*; ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*; PaO₂: Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; APACHE IV: *Acute physiology and chronic health evaluation IV*; SOFA: *Sequential organ failure assessment*. Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 5. Resultado dos artigos encontrados do tratamento de FMA.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Variáveis	Conclusão
Enciso-Olivera <i>et al.</i> , (2016).	Série de casos	Descrever a resposta cardiovascular em paciente internados em UTI aplicando um protocolo de atividade física direcionada como parte da reabilitação, a fim de estabelecer as bases para o desenvolvimento de um modelo de intervenção em pacientes críticos.	Pacientes que tiveram permanência na unidade igual ou superior a 72 horas, que apresentavam requisitos de VM foram avaliados pelo MRC e escala de Borg, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica. Foram avaliados antes, durante e depois da sessão de exercícios com cargas aplicadas ajustadas por um especialista.	Em pacientes críticos o uso de cargas direcionadas pelo especialista não tem efeito cardiovascular significativo e pode ser mantido como parte dos protocolos de reabilitação.
Wollersheim <i>et al.</i> , (2017).	Estudo piloto de intervenção	Investigar a segurança, viabilidade e resposta metabólica da vibração de corpo inteiro em pacientes criticamente enfermos.	Os pacientes receberam uma sessão única de fisioterapia passiva durante 6 minutos para aquecimento e 9 minutos de vibração de corpo inteiro, com monitoramento contínuo de sinais vitais, hemodinâmicos e metabolismo energético.	A vibração de corpo inteiro é viável e segura em pacientes criticamente enfermos. E os resultados apoiam o princípio de que a vibração de corpo inteiro estimula os músculos e melhora o metabolismo

				muscular e, portanto, pode ter potencial de prevenir e tratar a FMA na UTI.
Sommers <i>et al.</i> , (2017).	Ensaio clínico	Explorar a viabilidade do treinamento em esteira com suporte de peso corporal em pacientes com condições críticas na UTI.	Pacientes admitidos na UTI e em VM por mais de 48 horas, foi realizado esteira com suporte de peso à beira do leito.	Este estudo demonstrou que o treinamento em esteira com suporte de peso corporal é seguro, viável, reduz o risco de queda e facilita a primeira vez para deambulação em pacientes críticos com fraqueza muscular severa na UTI.
Sarfati <i>et al.</i> , (2018).	Controlado randomizado	Investigar se a inclinação passiva adicionada a uma terapia de reabilitação padronizada melhora a força na alta da UTI em pacientes após cirurgia cardiotorácica.	Pacientes em VM por 3 dias ou mais foram divididos em 2 grupos: grupo terapia de reabilitação padronizada e inclinação e grupo sem inclinação (somente reabilitação).	A inclinação passiva adicionada a uma terapia de reabilitação padronizada não melhorou a força muscular na alta da UTI em pacientes cirúrgicos, mesmo que uma recuperação mais rápida com inclinação tenha sido sugerida.
Veldema <i>et al.</i> , (2019).	Ensaio clínico controlado randomizado	Investigar o efeito do treinamento do cicloergômetro e do treinamento de resistência aplicado por cinco dias por semana durante um período de quatro semanas, além de cuidados padrão durante a reabilitação de pacientes internados com FMA na UTI.	Pacientes internados na UTI foram divididos em 3 grupos: grupo treinamento ergométrico, cicloergômetro em MMII durante 20 minutos por 5 dias na semana; grupo resistência, treinamento de resistência muscular de MMII e tronco durante 20 minutos, 5 dias na semana e grupo controle, recebeu apenas cuidados padrão.	Sugere-se que o treinamento ergométrico ou treinamento de resistência pode aumentar a eficácia do tratamento padrão para melhorar a força muscular, capacidade de locomoção e aptidão cardiorrespiratória durante a reabilitação de pacientes com fraqueza muscular adquirida na UTI.
Nakamura <i>et al.</i> , (2019).	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia da estimulação elétrica muscular com eletrodo de cinta na redução da perda do volume muscular na fase inicial em pacientes de UTI.	Os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo estimulação elétrica muscular que recebeu eletroestimulação com eletrodo de cinta em quadríceps femoral e grupo controle que não recebeu a intervenção. O volume do músculo quadríceps femoral foi avaliado com tomografia computadorizada nos dias 1 e 10 da intervenção.	A estimulação elétrica muscular pode ser introduzida para pacientes criticamente enfermos durante a fase aguda de terapia intensiva. A estimulação elétrica muscular pode inibir significativamente a taxa de perda do volume muscular.

França <i>et al.</i> , (2020).	Ensaio clínico	Avaliar o efeito agudo da cicloergometria passiva de MMII e da estimulação elétrica funcional em quadríceps sobre o estresse nitrosativo e as citocinas inflamatórias em pacientes críticos.	Pacientes sob ventilação mecânica foram divididos em 4 grupos: grupo controle, onde não receberam intervenção; grupo cicloergometria passiva, cicloergometria em MMII durante 20 minutos; grupo estimulação elétrica funcional, estimulação elétrica em reto femoral e vasto lateral bilateral durante 20 minutos e grupo cicloergometria passiva + estimulação elétrica funcional ambas as intervenções duraram 20 minutos cada em um total de 40 minutos.	Ambas intervenções não alteraram os níveis séricos de citocinas inflamatórias. Porém avaliado os efeitos destas terapias indicam reduzir o estresse nitrosativo quando usadas separadamente.
--------------------------------	----------------	--	---	--

UTI: Unidade de terapia intensiva; VM: Ventilação mecânica; MRC: *Medical research council*; FMA: Fraqueza muscular adquirida; MMII: membros inferiores. Fonte: Dados da pesquisa.

As Tabelas 4 e 5 apresentam o autor, ano, tipo de estudo, objetivo, variáveis analisadas e conclusão de cada estudo sobre o diagnóstico (Tabela 4) e tratamento (Tabela 5) de FMA na UTI, indicando as características de cada estudo incluído nesta revisão.

4. Discussão

A FMA que se desenvolve durante a internação na UTI, é uma complicação frequente de doença crítica e está associada a alta morbidade e mortalidade, podendo ter consequências a longo prazo, além da fase de hospitalização (Ballve *et al.*, 2017; Vicente *et al.*, 2020). Dessa forma o reconhecimento precoce das alterações musculares, além de ser fundamental para descrição do estado funcional do paciente internado na UTI, também é importante para direcionar as intervenções e para definição de prognósticos (Samosawala, Vaishali & Kalyana, 2016). Para realização do diagnóstico da FMA o instrumento frequentemente usado é a avaliação dos seis grupos musculares pela escala MRC (Hermans & Van den Berghe, 2015; Latronico & Gosselink, 2015). Porém, além da MRC, outros instrumentos para diagnósticos da FMA foram encontrados nesta revisão e podem ser utilizados.

Samosawala *et al.* (2016) destacam a importância de métodos objetivos e confiáveis para examinar a FMA na UTI e utilizaram o dinamômetro, que se mostrou confiável e sensível para identificar a redução da força muscular em pacientes críticos, corroborando aos achados de Bragança, Ravetti, Barreto, Ataíde, Carneiro e Teixeira *et al.* (2019) que viram um desempenho positivo do dinamômetro para avaliar a força muscular quando comparado ao MRC.

A avaliação de força é dificultada pelo uso de sedativos comumente utilizados em UTI fazendo com que os pacientes se encontrem inconscientes e não cooperativos, atrasando o diagnóstico da FMA. O estudo de Xie, Liu, Zheng, Cao, Liu & Li (2020) utilizou a avaliação da proteína GDF 15, ressaltada como um bom biomarcador para perda muscular e com boa relação associada ao uso do ultrassom a beira leito, sendo uma alternativa a esses pacientes. O ultrassom também pode ser utilizado independente da cooperação do paciente, sendo um método não invasivo, rápido e de fácil acesso. (Hernández-Socorro, Saavedra, López-Fernández & Ruiz-Santana, 2018). Kelmenson, Quan e Moss (2018) observaram que a ecogenicidade do ultrassom muscular agrega valor para a previsão do diagnóstico de fraqueza muscular, podendo ser benéfica a utilização rotineira para pacientes críticos.

O estudo de Patejdl, Walter, Rosener, Sauer, Reuter e Ehler (2019), sugere que achados anormais de ultrassonografia podem apoiar o diagnóstico de FMA na UTI, corroborando com os estudos de Hernández-Socorro *et al.* (2018) e Kelmenson *et al.* (2018), especialmente se os achados forem combinados com os níveis séricos de procalcitoninas. O aumento da ecogenicidade muscular foi relacionado a níveis séricos elevados de proteína syndecan-1, o que reforça a ideia de que processos inflamatórios levam a ecogenicidade muscular anormal.

Kawahara, Suzuki, Yasaka, Nagata, Okamoto e Kita *et al.* (2016), após medirem a circunferência dos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS) de grupos divididos em independentes e dependentes nas atividades de vida diária (AVDs), antes da internação, perceberam que a atrofia muscular foi mais significativa nos MMII do que nos MMSS, em pacientes independentes, durante um breve tempo na UTI.

Peres, Faria, Teixeira e Coelho (2018) observaram que quanto maior o tempo de internação em UTI e de VMI, maior a dificuldade nas AVDs como higiene pessoal, alimentação e principalmente locomoção. Os pacientes apresentaram melhora gradual da independência funcional no decorrer do tempo, porém com 90 dias após alta hospitalar ainda não readquiriram a capacidade funcional apresentada antes da internação.

Com isso, vem se destacando a mobilização precoce para reduzir a fraqueza muscular, na qual os exercícios se iniciam cada vez mais cedo. Atualmente existem diretrizes de exercícios para doentes críticos que são fundamentadas em níveis de mobilidade, que diversificam do exercício passivo a caminhada (França, Gomes, De Lira, Amaral, Vilaça & Paiva Júnior *et al.*, 2020).

O estudo de França *et al.* (2020) utilizou o cicloergômetro passivo e estimulação elétrica em pacientes sob ventilação mecânica, onde observaram que essas condutas oferecem contração muscular sem aumentar o esforço cardiovascular, prevenindo assim a atrofia muscular, diminuindo o estresse nitrosativo e aumentando a perfusão dos tecidos, concordando com o estudo de Nakamura, Kihata, Naraba, Kanda, Takahashi e Sonoo *et al.* (2019) que apresentou que a estimulação elétrica pode impedir a taxa de perda do volume muscular.

Wollersheim, Haas, Wolf, Mai, Spies e Steinhagen-Thiessen *et al.* (2017) utilizaram a vibração de todo corpo em pacientes críticos como técnica para pacientes que ainda não são capazes de cooperar devido a sedação, os resultados apontaram que a vibração induz a ativação muscular, podendo prevenir a FMA na UTI, e se mostrou segura por não causar alterações hemodinâmicas significativas. Na pesquisa de Sarfati, Moore, Pilorge, Amaru, Mendialdua e Rodet *et al.* (2018) a inclinação passiva foi usada após cirurgia cardiotorácica em pacientes de UTI, os resultados não demonstraram melhora da força muscular após o uso da técnica, porém sugeriram uma recuperação mais rápida. Ambos artigos sugeriram que as técnicas passivas são eficazes para o tratamento da FMA e não causaram efeitos adversos graves, porém são necessários maior número de estudos para avaliarem essa prática.

A FMA ocorre em pacientes em repouso prolongado e está relacionada a alterações do metabolismo celular decorrente da falta de exercício. A contração muscular ativa é importante no manejo e controle de complicações inerentes em pacientes críticos, Enciso-Olivera, Galvis-Rincón, Torre-Díaz, Devia-León e Camargo-Puerto (2016) embasados no princípio da sobrecarga, utilizaram um protocolo de carga progressiva, objetivando avaliar se as alterações cardiovasculares relacionadas ao exercício limitavam ou impediam a realização de exercício ativo em pacientes críticos, corroborando com o estudo de França *et al.* (2020), verificaram que a estabilidade nas variáveis de pressão arterial e frequência cardíaca, permitem estabelecer de forma segura o exercício ativo com cargas controladas e monitoradas de forma progressiva. Sendo assim a mobilização precoce vem se tornando rotineira em UTI por se mostrar uma técnica segura e eficaz para prevenir a FMA.

5. Conclusão

A FMA na UTI é uma disfunção frequentemente encontrada em pacientes que permanecem em repouso prolongado no leito, afetando sua qualidade de vida à longo prazo. As ferramentas mais utilizadas para o diagnóstico foram o MRC, a dinamometria e o ultrassom. A mobilização precoce atua na manutenção da força muscular e melhora funcional do doente crítico, com diversas possibilidades de exercícios, sem trazer riscos para o paciente, sendo a terapia de escolha para tratar a FMA na UTI.

Referências

- Aguiar, F. P., Westphal, G. A., Dadam, M. M., Mota, E. C. C., Pfitzenreuter, F., & França, P. H. C. (2019). Características e preditores de doença crítica crônica na unidade de terapia intensiva. *Revista brasileira de terapia intensiva*, 31(4), 511-520. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20190088>
- Ballve, L. P. D., Dargains, N., Inchaustegui, J. G. U., Bratos, A., Percz, M. M., Ardariz, C. B., Cagide, S., Balestrieri, C., Gamarra, C., Paz, D., Rotela, E., Muller, S., Bustos, F., Castro, R. A., & Settembrino, E. (2017). Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 29(4), 466-475. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20170063>
- Bragança, R. D., Ravetti C. G., Barreto, L., Ataíde, T. B. L. S., Carneiro, R. M., Teixeira, A. L., & Nobre, V. (2019). Use of handgrip dynamometry for diagnosis and prognosis assessment of intensive care unit acquired weakness: A prospective study. *Heart & Lung*, 48(6), 532-537. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2019.07.001>
- Castro-Avila, A. C., Serón, P., Fan, E., Gaete, M., & Mickan, S. (2015). Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*, 10(7), e0130722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130722>
- Doiron, K. A., Hoffmann, T. C., & Beller, E. M. (2018). Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD010754. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010754.pub2>
- Enciso-Olivera, C. O., Galvis-Rincón, J. C., Torre-Díaz, E., Devia-León, A., & Camargo-Puerto, D. A. (2016). Efectos cardiovasculares de un protocolo de reacondicionamiento físico en pacientes críticos de tres centros asistenciales en Bogotá, Colombia. *Medicas UIS*, 29(2), 161-173. <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v29n2-2016014>
- França, E. E. T., Gomes, J. P. V., De Lira, J. M. B., Amaral, T. C. N., Vilaça, A. F., Paiva Júnior, M. D. S., Elihimas Júnior, U. F., Correia Júnior, M. A. V., Forgiarini Júnior, L. A., Costa, M. J. C., Andrade, M. A., Ribeiro, L. C., & De Castro, C. M. M. B. (2020). 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. *Revista Brasileira de Pesquisa Médica e Biológica*, 53(4), e8770. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20208770>
- Hermans, G., & Van den Berghe, G. (2015). Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Critical care (London, England)*, 19(1), 274. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0993-7>
- Hernández-Socorro, C. R., Saavedra, P., López-Fernández, J. C., & Ruiz-Santana S. (2018). Assessment of Muscle Wasting in Long-Stay ICU Patients Using a New Ultrasound Protocol. *Nutrients*, 10(12), 1849. <https://doi.org/10.3390/nu10121849>
- Hodgson, C. L., & Tipping, C. J. (2017). Physiotherapy management of intensive care unit-acquired weakness. *Journal of Physiotherapy*, 63(1), 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2016.10.011>
- Kawahara, K., Suzuki, T., Yasaka, T., Nagata, H., Okamoto, Y., Kita, K., & Morisaki, H. (2016). Evaluation of the site specificity of acute disuse muscle atrophy developed during a relatively short period in critically ill patients according to the activities of daily living level: A prospective observational study. *Australian Critical Care*, 30(1), 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2016.01.003>
- Kelmenson, D. A., Quan, D., & Moss, M. (2018). What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuropathy: a prospective cohort study. *Critical Care*, 22(1), 342. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2281-9>
- Latronico, N., & Gosselink, R. (2015). Abordagem dirigida para o diagnóstico de fraqueza muscular grave na unidade de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 27(3), 199-201. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150036>
- Nakamura, K., Kihata, A., Naraba, H., Kanda, N., Takahashi, Y., Sonoo, T., Hashimoto, H., & Morimura, N. (2019). Efficacy of belt electrode skeletal muscle electrical stimulation on reducing the rate of muscle volume loss in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 51(9), 705-711. doi: 10.2340/16501977-2594
- Patejdl, R., Walter, U., Rosener, S., Sauer, M., Reuter, D. A., & Ehler, J. (2019). Muscular Ultrasound, Syndecan-1 and Procalcitonin Serum Levels to Assess Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 46(2), 234-242. doi:10.1017/cjn.2018.390
- Peres, N. T., Faria, I. D., Teixeira, A. P. A., & Coelho, R. R. (2018). Avaliação da independência funcional em pacientes críticos até 90 dias após alta da UTI. *Fisioterapia Brasil*, 19(2), 162-170. [avaliacao-da-independencia-funcional-em-pacientes-criticos-ate-90-dias-apos-alta-da-uti-uzxfn1c.pdf](https://doi.org/10.11606/issn2175-1234.v19n2p162-170) (bvscsalud.org)
- Rother, E. T. (2007). Revisão Sistemática X Revisão Narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2)vi. <https://www.scielo.br/pdf/ape/v20n2/a01v20n2.pdf>
- Sachetti, A., Dal'Acqua, A. M., Lemos, F. A., Naue, W. S., Santos, L. J., Bianchi, T., & Dias, A. S. (2017). Efeitos da estimulação elétrica neuromuscular sobre a mobilidade diafragmática de pacientes críticos: ensaio clínico randomizado. *ConScientiae Saúde*, 16(2), 224-233. DOI:10.5585

- Samosawala, N. R., Vaishali, K., & Kalyana B. C. (2016). Measurement of muscle strength with handheld dynamometer in Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 20(1): 21-6. DOI: 10.4103/0972-5229.173683
- Sarfati, C., Moore, A., Pilorge, C., Amaru, P., Mendialdua, P., Rodet, E., Stephan, F., & Rezaiguia-Delclaux, S. (2018). Efficacy of early passive tilting in minimizing ICU-acquired weakness: A randomized controlled trial. *Journal of Critical Care*, 46, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.03.031>
- Sommers, J., Wiefelink, D. C., Dongelmans, D. A., Nollet, F., Engelbert, R. H. H., & van der Schaaf, M. (2017). Body weight-supported bedside treadmill training facilitates ambulation in ICU patients: An interventional proof of concept study. *Journal of Critical Care*, 41, 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.05.010>
- Veldema, J., Bösl, K., Kugler, P., Ponfick, M., Gdynia, H. J., & Nowak, D. A. (2019). Cycle ergometer training vs resistance training in ICU-acquired weakness. *Acta Neurologica Scandinavica*, 140(1), 62-71. <https://doi.org/10.1111/ane.13102>
- Vicente, A., Amoza, L. R., García, C. R., Tocalini, P., Prieto, L., Savio, P., Simioni, B. M., Ferrario, A., Cura J. A., Tozzi, A. W., Villarruel, M., Verde, A. G., Garegnani, I. L., & Virgilio, A. S. (2020). Epidemiological Characteristics and Risk Factors of Adult Patients with Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, 20(3), 225-234. http://www.ramr.org/articulos/volumen_20_numero_3/articulos_originales/articulo_originales_epidemiological_characteristics_and_risk_factors_of_adult_patients_with_intensive_care.pdf
- von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P & STROBE Initiative. (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(4):344-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
- Witteveen E., Wieske L., Sommers J., Spijkstra J. J., de Waard M. C., Endeman H., Rijkenberg S., de Ruijter W., Sleswijk M., Verhamme C., Schultz M. J., van Schaik I. N. & Horn J. (2020). Early Prediction of Intensive Care Unit-Acquired Weakness: A Multicenter External Validation Study. *Journal of Intensive Care Medicine*, 35(6), 595-605. doi: 10.1177/0885066618771001.
- Wollersheim, T., Haas, K., Wolf, S. Mai, K., Spies, C., Steinhagen-Thiessen, E., Wernecke, K. D., Spranger, J., & Weber-Carstens, S. (2017). Whole-body vibration to prevent intensive care unit-acquired weakness: safety, feasibility, and metabolic response. *Critical Care*, 21(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1576-y>
- Xie, Y., Liu, S., Zheng, H., Cao, L., Liu, K., & Li, X. (2020). Utility of Plasma GDF-15 for Diagnosis and Prognosis Assessment of ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients: Prospective Observational Study. *BioMed Research International*, 3630568. <https://doi.org/10.1155/2020/3630568>
- Zhou, W., Shi, B., Fan, Y., & Zhu, J. (2020). Effect of early activity combined with early nutrition on acquired weakness in ICU patients. *Medicine*, 99(29), e21282. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021282>