

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA: ATENÇÃO À
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Jéssica Knisspell de Oliveira

Análise Ultrassonográfica da Espessura Muscular no Paciente Crítico Pediátrico

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2023**

Jéssica Knisspell de Oliveira

Análise Ultrassonográfica da Espessura Muscular no Paciente Crítico Pediátrico

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Dra. Janice Luísa Lukrafka
Co-orientadora: Dra. Camila Wolghemuth Schaan

**Porto Alegre
2023**

Ficha Catalográfica

Catálogo na Publicação

Oliveira, Jéssica Knisspell de
Análise ultrassonográfica da espessura muscular no
paciente crítico pediátrico / Jéssica Knisspell de
Oliveira. -- 2023.

109 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Pediatria, 2023.

Orientador(a): Profa. Dra. Janice Luísa Lukrafka ;
coorientador(a): Dra. Camila Wolghemuth Schaan.

1. Ultrassonografia. 2. Espessura muscular. 3. Unidade
de terapia intensiva. 4. Pediatria. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

INTRODUÇÃO: a ultrassonografia (US) tem sido utilizada para quantificar e qualificar a morfologia muscular de crianças criticamente enfermas, detectando possíveis alterações na espessura muscular. **OBJETIVO:** analisar a espessura muscular através de imagens de ultrassonografia de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de um hospital terciário do sul do Brasil; avaliar a confiabilidade da medição ultrassonográfica da espessura muscular do bíceps braquial/braquial (BB) e quadríceps femoral (QF) em crianças gravemente doentes; avaliar a mudança na espessura muscular durante internação na UTIP; verificar diferenças na espessura muscular ao longo da internação em UTIP entre diferentes condições clínicas. **MÉTODOS:** primeiramente, foi realizado um estudo observacional na UTIP de um hospital universitário terciário do sul do Brasil. O estudo incluiu pacientes entre 1 mês e 12 anos de idade, recebendo ventilação mecânica invasiva por pelo menos 24 horas. Imagens ultrassonográficas do bíceps braquial/braquial e quadríceps femoral foram obtidas, realizadas por um ultrassonografista experiente e três novatos. A confiabilidade intra e interavaliadores foi calculada usando o coeficiente de correlação intraclassa (ICC) e a análise do gráfico de Bland-Altman. Secundariamente, realizamos um estudo longitudinal prospectivo, no período de dezembro de 2021 a outubro de 2022. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos; de um mês a 12 anos; em ventilação mecânica invasiva por 24h. As medições da US foram realizadas até 24h após internação, 72h após e semanalmente até alta da UTIP. **RESULTADOS:** inicialmente, a espessura muscular foi medida em 10 crianças, com idade média de 15,5 meses. A espessura média dos músculos avaliados foi de 1,14cm $\pm$ 0,27 para o bíceps braquial/braquial e 1,85cm $\pm$ 0,61 para o quadríceps femoral. A confiabilidade intra e interavaliadores foi muito boa (ICC > 0,81) para todos os ultrassonografistas. As diferenças foram pequenas e não apresentaram distorção na análise dos gráficos de Bland-Altman e todas as medidas estiveram dentro dos limites de concordância, exceto uma medida de bíceps braquial/braquial e quadríceps femoral. Posteriormente, foram selecionados 73 pacientes. 69 realizaram duas avaliações, 53 três avaliações e 22 quatro avaliações ultrassonográficas. A mediana de idade foi 18 meses, sendo 46 (63%) <1 ano. O diagnóstico mais comum foi doenças respiratórias (68,5%). Houve mudança na espessura do BB no período de 24h-2sem (-0,115 cm p=0,02), 72h-2sem (-0,125 cm p=0,009) e 1sem-2sem (-0,137 cm p=0,002) e no QF de 24h-2sem (-0,25 cm p=0,002) e 72h-2sem (-0,21 cm p=0,015). A prevalência de atrofia muscular (diminuição >10% na espessura), foi 34,8% em pelo menos um grupo muscular entre 24h-72h; 35,8% entre 24h-1sem; e 45,5% entre 24h-2sem. **CONCLUSÃO:** a US pode ser utilizada em crianças criticamente enfermas para avaliar com precisão as alterações na espessura muscular, mesmo por diferentes avaliadores. Além disso, permite avaliação da espessura muscular de diferentes grupos musculares de crianças criticamente doentes, sendo importante no monitoramento muscular durante internação na UTIP.

Palavras-chave: ultrassonografia; espessura muscular; unidade de terapia intensiva; pediatria.

ABSTRACT

INTRODUCTION: ultrasonography (US) has been used to quantify and qualify the muscle morphology of critically ill children, detecting possible changes in muscle thickness. **OBJECTIVE:** to analyze muscle thickness through ultrasound images of patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of a tertiary hospital in southern Brazil; to assess the reliability of ultrasonographic measurement of muscle thickness of the biceps brachii/brachii (BB) and quadriceps femoris (QF) in critically ill children; to evaluate changes in muscle thickness during PICU stay; check differences in muscle thickness throughout the PICU stay between different clinical conditions. **METHODS:** an observational study was carried out in the PICU of a tertiary university hospital in southern Brazil. The study included patients between 1 month and 12 years of age receiving invasive mechanical ventilation for at least 24 hours. Ultrasonographic images of the biceps brachii/brachii and quadriceps femoris were performed by an experienced sonographer and three novice sonographers. Intra- and inter-rater reliability was calculated using intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman plot analysis. Secondly, we carried out a prospective longitudinal study, from December 2021 to October 2022. Patients of both genders were included; from one month to 12 years; on invasive mechanical ventilation for 24 hours. US measurements were performed up to 24 hours after admission, 72 hours after and weekly until discharge from the PICU. **RESULTS:** Initially, muscle thickness was measured in 10 children, with a mean age of 15.5 months. The mean thickness of the assessed muscles was $1.14\text{cm} \pm 0.27$ for the biceps brachii/brachialis and $1.85\text{cm} \pm 0.61$ for the quadriceps femoris. Intra- and inter-rater reliability was very good ($\text{ICC} > 0.81$) for all sonographers. Differences were small and did not present distortion in the analysis of the Bland-Altman graphs and all measurements were within the limits of agreement, except for a measurement of biceps brachii/brachii and quadriceps femoris. Subsequently, 73 patients were selected. 69 performed two assessments, 53 three assessments and 22 four ultrasound assessments. The median age was 18 months, with 46 (63%) <1 year. The most common diagnosis was respiratory (68.5%). There was a change in the thickness of the BB in the period of 24h-2wk (-0.115 cm $p=0.02$), 72h-2wk (-0.125 cm $p=0.009$) and 1wk-2wk (-0.137 cm $p=0.002$) and in the QF of 24h-2wk (-0.25 cm $p=0.002$) and 72h-2wk (-0.21 cm $p=0.015$). The prevalence of muscle atrophy ($>10\%$ decrease in thickness) was 34.8% in at least one muscle group between 24h-72h; 35.8% between 24h-1 week; and 45.5% between 24h-2wk. **CONCLUSION:** US can be used in critically ill children to accurately assess changes in muscle thickness, even by different evaluators. In addition, it allows assessment of the muscle thickness of different muscle groups in critically ill children, being important for muscle monitoring during PICU stay.

Keywords: ultrasound, muscle thickness, pediatric critical care, children.

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 - Mecanismos implicados no desenvolvimento de fraqueza adquirida na UTI.

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO CIENTÍFICO I

Figura 1 - Avaliação ultrassonográfica da espessura dos músculos bíceps braquial/braquial e quadríceps femoral.

Figura 2 - Gráficos de Bland-Altman intra-avaliadores.

Figura 3 - Gráficos de Bland-Altman inter avaliadores.

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO CIENTÍFICO II

Figura 1 - Médias (em cm) da espessura do bíceps braquial/braquial (A) e quadríceps femoral (B), nos diferentes momentos avaliados.

Figura 2 - Prevalência de pacientes que apresentaram atrofia muscular ($>10\%$ de perda da espessura).

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO CIENTÍFICO I

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas de crianças gravemente enfermas na admissão na UTIP.

Tabela 2 - Confiabilidade da espessura muscular intra-avaliadores.

Tabela 3 - Confiabilidade da espessura muscular inter avaliadores.

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO CIENTÍFICO II

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes em UTIP.

Tabela 2 - Variação da espessura muscular ao longo da internação na UTIP.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVD	Atividades de Vida Diária
ECN	Estudo de Condução Nervosa
FSS	<i>Functional Status Scale</i>
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MRC	<i>Medical Research Council</i>
PICS	<i>Post-Intensive Care Syndrome</i>
PCPC	<i>Pediatric Cerebral Performance Category</i>
POPC	<i>Pediatric Outcome Performance Category</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
US	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Paciente crítico pediátrico.....	14
2.2 Complicações da internação na UTI	14
2.3 Fraqueza adquirida na UTI: prevalência, fisiopatologia, consequências.....	16
2.3.1 Métodos de avaliação de fraqueza muscular	19
2.3.1.1 Ultrassonografia como método de avaliação de fraqueza muscular	21
3. JUSTIFICATIVA	23
4. OBJETIVOS	24
4.1 Objetivo Geral.....	24
4.2 Objetivos Específicos	24
5. HIPÓTESES	25
5.1 Hipótese nula	25
5.2 Hipótese alternativa	25
6. CONCLUSÃO.....	26
7. REFERÊNCIAS	27
8. ARTIGO CIENTÍFICO I	32
9. ARTIGO CIENTÍFICO II.....	51

ANEXOS

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO CEP

ANEXO B – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO “ANALE DE
PEDIATRIA”

ANEXO C – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO “REVISTA
BRASILEIRA DE TERAPIA INTENSIVA”

1. INTRODUÇÃO

A internação em unidade de terapia intensiva (UTI) cursa com diversas complicações, dentre as quais a fraqueza muscular, comumente associada a um aumento na morbimortalidade, tanto em adultos quanto em crianças (1,2). A fraqueza adquirida na UTI é diagnosticada após uma doença crítica, uma condição importante para diferenciá-la de outras doenças neuromusculares agudas que podem causar insuficiência respiratória e internação na UTI (3,4). Apresenta-se de forma simétrica, difusa e generalizada, afetando os quatro membros, e sua fisiopatologia é multifatorial, envolvendo alterações miopáticas resultantes de um aumento da degradação musculoesquelética, e consequentemente, perda ou atrofia muscular (3,5).

Em contraste com estudos em adultos, a fraqueza adquirida na UTI ainda é pouco explorada na população pediátrica (2). Sua alta variabilidade de incidência nessa população decorre do desconhecimento dessa condição e da dificuldade de detecção da fraqueza muscular em crianças gravemente doentes (6). Entretanto, já se sabe que essa condição está associada a maior tempo de internação hospitalar, o que impacta na progressão da doença e na recuperação funcional (4,7).

Considerando este cenário, é imprescindível desenvolver ferramentas de diagnóstico que permitam a identificação precoce e a estratificação de risco nessa população. A ultrassonografia (US) é uma técnica de imagem não invasiva que permite a identificação de alterações na estrutura e morfologia muscular, podendo ser realizada à beira do leito, sendo de fácil aplicabilidade e baixo custo e prontamente disponível na maioria dos hospitais (8). Tem sido sugerida como uma possível ferramenta de avaliação em adultos gravemente enfermos, pois permite a detecção precoce de perda musculoesquelética associada a alterações histológicas e comprometimento funcional (9). Assim, mostra-se como um instrumento útil e capaz de evitar a necessidade de métodos mais complexos no estudo de alterações musculares (10).

Na população pediátrica, a ultrassonografia também tem sido utilizada para quantificar e qualificar a morfologia muscular, especialmente em crianças com doenças neuromusculares (11). Estudos prévios demonstram que este instrumento pode ser utilizado para detectar possíveis alterações na espessura muscular em crianças criticamente doentes, porém, o uso como medida de avaliação vem sendo realizado apenas recentemente (10). Portanto, faz-se necessária a abordagem de questões como o (s) músculo (s) ideal (is) para medição, técnica, duração, ecogenicidade e confiabilidade para utilização clínica da ultrassonografia muscular em crianças gravemente enfermas.

Diante da crescente importância em avaliar e quantificar adequadamente a fraqueza adquirida na UTIP e suas consequências no paciente crítico pediátrico, é de suma importância conhecer os aspectos relacionados a este evento, principalmente alterações musculares e funcionais. Além disso, o conhecimento sobre os comprometimentos adquiridos durante a internação na UTIP pode orientar a equipe multiprofissional nos cuidados relacionados ao retorno destes pacientes ao seu estado prévio, ou não sendo possível, na redução dos efeitos da internação, visando intervenções que promovam uma melhor qualidade de vida destes pacientes e consequentemente reduzam estadias hospitalares e os custos significativos associados à saúde.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Paciente crítico pediátrico

Os consideráveis avanços na área de terapia intensiva nas últimas décadas afetam pacientes que sobrevivem a doenças críticas agudas, permanecendo cronicamente dependentes de cuidados intensivos (12). O surgimento de doenças críticas crônicas nesta população, caracteriza-se pela dependência prolongada de ventilação mecânica invasiva, alterações neuroendócrinas e metabólicas, além de disfunção orgânica e infecções recorrentes (13).

Com relação ao paciente crítico pediátrico, poucos artigos na literatura direcionam-se a esta temática, entretanto, sabe-se que as internações prolongadas na unidade de terapia intensiva neonatal ou pediátrica ocasionam, além dos fatores já destacados, uma importante dependência tecnológica, comprometimento do desenvolvimento neurológico ou sobreposição de condições crônicas (14). Os inúmeros procedimentos a que são expostos, incluindo uso de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, monitoramento da pressão intracraniana e diálise, prolongam o período de internação nas unidades intensivas, ocasionando um aumento das morbidades nesta população (15). Consequentemente, um número expressivo de pacientes sobrevive às custas de um comprometimento funcional substancial (16), gerando custos expressivos relacionados à assistência médica e impactando diretamente na qualidade de vida destes pacientes.

2.2 Complicações da internação na UTI

Nos últimos anos, o estado de saúde em longo prazo dos sobreviventes da UTI tornou-se uma preocupação crescente, principalmente devido ao aumento no número de sobreviventes como resultado dos avanços em cuidados intensivos e diminuição das taxas de mortalidade no ambiente crítico (17). Independentemente do motivo da internação na UTI, pacientes com permanência prolongada neste ambiente podem apresentar morbidades de médio e longo prazo relacionadas à doença crítica, ao tratamento, ao suporte recebido e ao próprio ambiente. Assim, acredita-se que o espectro de morbidades seja mais amplo após uma internação na UTI do que após uma internação hospitalar sem necessidade de cuidados intensivos (18).

A Síndrome Pós Terapia Intensiva ou *Post-Intensive Care Syndrome* (PICS) é um conjunto de incapacidades funcionais adquiridas ou agravadas após internação no ambiente crítico (19). Caracteriza-se por distúrbios físicos (fraqueza neuromuscular e redução da autonomia para atividades da vida diária), mentais (ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático

[TEPT]) e neurocognitivos (memória, função executiva e processamento mental prejudicados) que afetam negativamente o funcionamento diário e a qualidade de vida em sobreviventes de doenças críticas (19).

Um estudo norte americano que avaliou a coocorrência de sintomas de PICS em adultos três e 12 meses após a alta hospitalar verificou prevalência de sintomas de 64% e 56%, respectivamente, e que a coocorrência de dois ou mais sintomas foi de 25% e 21% durante os períodos (20). Com relação ao domínio físico, outro estudo americano multicêntrico verificou dificuldades nas atividades básicas da vida diária em 32% dos pacientes aos três e 27% aos 12 meses após alta da UTI; e nas atividades instrumentais da vida diária (AIVD), 26% dos pacientes aos três meses e 23% aos 12 meses (21). Já um estudo multicêntrico realizado no Reino Unido avaliou os sintomas de ansiedade, depressão e TEPT em três meses após a alta, identificando prevalência de 46%, 40% e 22%, respectivamente, e que os sobreviventes que relatam sintomas de depressão possuem um risco aumentado de morrer nos dois anos após a alta da UTI (22).

Com relação a população pediátrica, sabe-se que, assim como em adultos, a redução da taxa de mortalidade veio acompanhada de um aumento nas morbidades (23), no entanto, a aplicabilidade direta da estrutura PICS para a população de UTIP ainda não foi estabelecida. Reconhecendo que a estrutura PICS pode ter implicações para a população de cuidados intensivos pediátricos, desenvolveu-se a estrutura PICS em pediatria (PICS-p)(24). Assim como a PICS, a PICS-p pode impactar os domínios da saúde física, cognitiva e emocional da criança, sendo acrescido ainda o domínio de saúde social. Semelhante ao observado em adultos, crianças podem desenvolver mais prejuízos em relação a sua doença crítica de base devido a internação no ambiente crítico (24). Consequências físicas, cognitivas e emocionais podem ocorrer isoladamente ou concomitantemente, fazendo com que os sobreviventes da UTIP frequentemente recebem alta com as funções físicas e cognitivas prejudicadas (25), impactando negativamente na sua saúde emocional e desencadeando um importante comprometimento funcional.

Estudos demonstram que mais de um terço dos sobreviventes da UTIP apresentam comprometimento funcional no estágio de recuperação imediata e 10 a 20% permanecem clinicamente vulneráveis, com comprometimento funcional persistente 2–3 anos após a alta e aquisição de novas morbidades (25,26). Fatores de risco para o pior estado funcional após a alta da UTIP incluem doenças prévias, ventilação mecânica prolongada e síndrome de disfunção multiorgânica (25,27). Um estudo americano que avaliou morbidade de pacientes até três anos

após alta da UTIP demonstrou que o comprometimento funcional em longo prazo também esteve associado ao uso de drogas vasoativas e tempo de permanência na UTIP. Além disso, menos de 10% das crianças avaliadas obtiveram ganhos funcionais ao longo do tempo (26).

A crescente compreensão dos efeitos a longo prazo da doença crítica em pediatria enfatiza a importância do desenvolvimento de intervenções que minimizem as dificuldades enfrentadas por crianças gravemente enfermas e suas famílias. Estratégias preventivas multidisciplinares, como mobilização e reabilitação precoce e sedação mínima, já estão implementadas na prática clínica da UTIP (28), mas ainda mais é necessário. A identificação de fatores que possam auxiliar no entendimento, prevenção e tratamento dos efeitos ao longo da internação em UTI é essencial para melhorar a qualidade de vida dos sobreviventes e diminuir os impactos da doença crítica.

2.3 Fraqueza adquirida na UTI: prevalência, fisiopatologia, consequências

A fraqueza adquirida em UTI é um comprometimento neuromuscular agudo que ocorre com frequência no contexto do paciente crítico (29). Possui etiologia multifatorial e está relacionada a diversos fatores de risco inerentes ao paciente crítico, como ventilação mecânica prolongada, imobilidade, uso de bloqueadores neuromusculares ou corticoterapia, choque, sepse e insuficiência renal (30,31), consequentemente associada a internações prolongadas, aumento dos custos nos cuidados em saúde e maior morbimortalidade relacionada à internação na UTI (29). Sua incidência pode aproximar-se a 80% nos pacientes adultos em estado crítico, variando conforme a presença, número e gravidade dos fatores de risco associados, sendo sepse, choque e falência de múltiplos órgãos os frequentemente observados (31).

Por definição, é diagnosticada após o início da doença crítica, o que representa um critério importante para diferenciar a fraqueza muscular adquirida de outras doenças neuromusculares agudas que podem causar insuficiência respiratória e admissão na UTI. (3,4). A fraqueza adquirida é simétrica, difusa e generalizada, afetando os quatro membros e estando associada a atrofia muscular, diminuição do tônus e hiporreflexia (3,32). O comprometimento da musculatura respiratória, com alterações de contratilidade ou atrofia diafragmática, levam à insuficiência respiratória aguda, acarretando períodos prolongados de ventilação mecânica e dificuldade de desmame (4,31).

Os mecanismos fisiopatológicos da fraqueza adquirida na UTI são considerados multifatoriais (33). Além da atrofia muscular, as mudanças estruturais e funcionais são

ocasionadas principalmente pela resposta inflamatória sistêmica, que afeta a morfologia e a fisiologia da musculatura esquelética e seu sistema de condução (31). Alterações microvasculares ocasionam a despolarização axonal, acarretando hipoperfusão dos pequenos capilares dos nervos e consequente redução na oferta de oxigênio, o que resulta em acúmulo de metabólitos, como endotoxinas e agentes pró-inflamatórios (32). O aumento da permeabilidade vascular causada pela liberação de citocinas inflamatórias, hiperglicemia e hipoalbuminemia induzem edema no tecido local, impedindo a difusão de oxigênio e nutrientes no tecido nervoso e muscular, resultando em falha de energia a nível tecidual (31). O estado catabólico da doença crítica, com redução dos hormônios anabólicos e aumento dos hormônios catabólicos, e a falta de descarga mecânica devido à imobilização/desnervação, explicam a atrofia muscular que contribui para a fraqueza de origem miogênica em pacientes de UTI (34). Tal perda de massa muscular ocorre devido ao *turnover* proteico desequilibrado, com uma síntese proteica reduzida em relação à degradação acelerada (Fig. 1)(34–36).

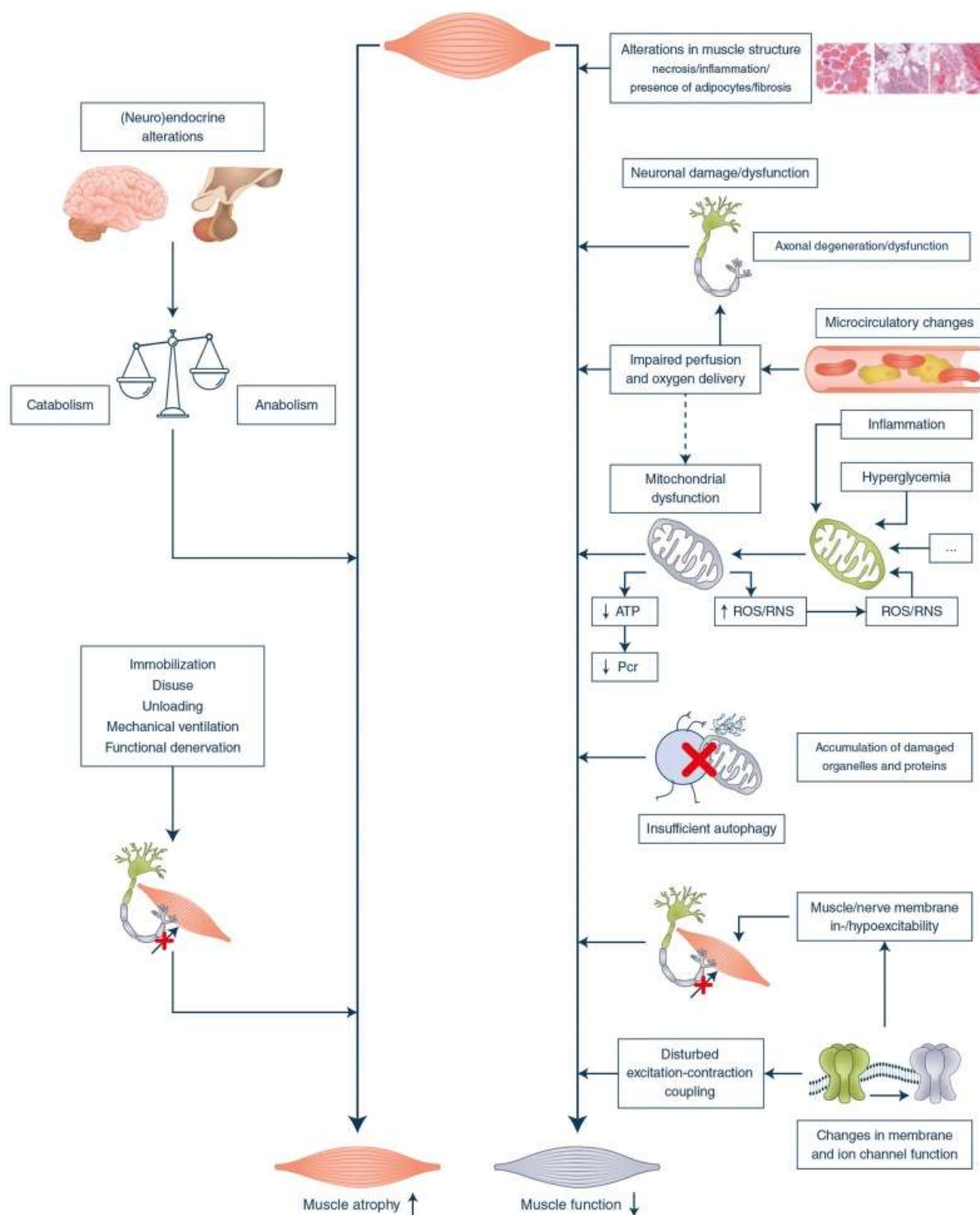


Fig. 1: Mecanismos implicados no desenvolvimento de fraqueza adquirida na UTI (36).

Em contraste com a literatura adulta, a fraqueza adquirida na UTI ainda é pouco explorada na população pediátrica gravemente doente (2). A escassez de estudos prospectivos sobre o tema faz com que esta patologia seja pouco descrita em crianças, faltando dados sobre sua incidência, história natural e prognóstico (37). Os dados sobre a incidência nesta população possuem uma variação de 2 a 30%, o que se deve em parte à falta de conhecimento dessa condição e aos desafios na detecção da fraqueza muscular em crianças gravemente enfermas (6).

Devido à carência de estudos sobre esta temática, crianças com risco de adquirir disfunções neuromusculares devido a doença crítica consequentemente possuem menor probabilidade de serem identificadas, avaliadas e tratadas adequadamente. Além disso, pouco se sabe sobre fatores de risco e como a doença impacta desfechos clínicos importantes de curto e longo prazo (2).

2.3.1 Métodos de avaliação de fraqueza muscular

Atualmente recomenda-se um diagnóstico clínico de fraqueza muscular adquirida na UTI, realizado por avaliação à beira do leito da força muscular. Para isso, existem diferentes métodos de avaliação, desde os mais simples, como os testes volitivos de força muscular, até os mais complexos, como os de condução elétrica. Um dos métodos mais utilizados para se estabelecer esse diagnóstico é a escala *Medical Research Council* (MRC), instrumento capaz de graduar a força muscular de pacientes críticos a partir de um escore obtido com a avaliação de grupos musculares de membros superiores e inferiores. A força é graduada entre 0 (nenhuma contração) e 5 (força muscular normal) para cada um dos grupos musculares avaliados, bilateralmente. A soma da pontuação varia entre 0 e 60, sendo diagnosticada a fraqueza muscular em escores totais <48. Recentemente propôs-se uma versão simplificada da escala, reduzindo-se a avaliação de 12 para quatro grupos musculares, e obtendo alta sensibilidade e especificidade em comparação com o escore convencional (4,38).

Apesar de válida para quantificar o grau de comprometimento muscular, a MRC necessita ser aplicada em pacientes com despertar espontâneo, lúcidos e orientados. Além disso, a escala é aplicada por dois profissionais, estando suscetível à subjetividade dos pesquisadores, e não é capaz de identificar a causa da fraqueza muscular (39).

Com relação a sua aplicabilidade na população pediátrica, embora a classificação também seja utilizada em pediatria, sua utilidade como uma ferramenta de triagem confiável para

fraqueza adquirida na UTI nesta população não foi estabelecida. O primeiro estudo prospectivo a avaliar o uso da pontuação MRC em crianças criticamente doentes concluiu que este teste não é viável na maioria dos pacientes críticos como uma ferramenta de triagem precoce para fraqueza adquirida na UTI. Fatores pediátricos específicos, como idade, capacidade cognitiva, temperamento e estresse parental dificultam a avaliação de força muscular neste grupo de pacientes (6).

Outro método interessante para avaliação de força no ambiente da UTI é a dinamometria manual, que mensura a força de preensão das mãos e, portanto, a integridade funcional dos membros superiores. O uso deste método de avaliação foi proposto por ser um teste simples e rápido para diagnóstico de fraqueza adquirida na UTI, e estudos demonstram que a força de preensão manual está inversamente associada à mortalidade (31,40). No entanto, suas limitações são semelhantes àsquelas do teste de força MRC, pois requer um paciente cooperativo e não fornece informações sobre etiologia. Além disso, na população pediátrica, ainda não existe uma padronização dos valores de força de preensão palmar em menores de seis anos (41).

O Estudo de Condução Nervosa (ECN) é um instrumento de diagnóstico no qual se analisa a condução elétrica dos nervos sensoriais e motores a partir do tempo de contração muscular, revelando possível redução no potencial de ação muscular (42). É um procedimento não doloroso e com poucas restrições, entretanto, é importante salientar que diversas vezes o resultado desse exame só aparece anormal em estágios avançados da doença. Além disso, pode sofrer interferências elétricas, ser limitado pela presença de edema tecidual e necessita de profissionais especializados para realização do procedimento (31).

A eletromiografia (EMG), por outro lado, avalia a perda axonal e o recrutamento reduzido, o que prejudica o potencial de ação. A técnica consiste em inserir uma agulha em um músculo para análise da atividade elétrica gerada pela contração muscular, portanto, depende da cooperação do paciente para realizar uma contração voluntária (3). Em um paciente saudável, o músculo apenas gera atividade elétrica quando contraído e de maneira proporcional à intensidade da contração. Em pacientes com comprometimento muscular, ocorre uma atividade elétrica irregular durante o relaxamento e menor atividade durante a contração quando comparada à indivíduos saudáveis (43). A grande limitação dos testes eletrofisiológicos, incluindo o ECN e EMG, está relacionada a maior complexidade e alto custo, não estando disponíveis na maioria das UTIs (3).

O uso de biomarcadores também pode auxiliar no direcionamento de novas terapias para o diagnóstico da fraqueza muscular adquirida. A creatina quinase pode estar aumentada em pacientes acometidos, mas não é considerada um bom biomarcador (3,44). Os níveis plasmáticos de neurofilamentos, que são biomarcadores de lesão axonal, também apresentam níveis elevados nessa população (45). Embora não haja nenhum biomarcador validado disponível atualmente, a identificação de novos mediadores envolvidos no desenvolvimento da doença, como o GDF-15, representa uma proposta promissora.

Quando realizados precocemente, estes métodos diagnósticos são importantes para identificarmos o grau de acometimento da fraqueza muscular, evitando a piora progressiva da doença e direcionando medidas de tratamento adequadas. Ainda assim, não existe até o momento padrão-ouro na escolha do método diagnóstico, sendo a subjetividade e o domínio técnico da equipe assistencial fatores definidores do método a ser utilizado.

2.3.1.1 Ultrassonografia como método de avaliação de fraqueza muscular

Os métodos de avaliação da força muscular que dependem de contração voluntária, como a dinamometria manual, embora possuam fácil aplicabilidade, se restringem a pacientes alertas, cooperativos e com cognitivo preservado, sendo capazes de produzir esforços máximos (46). A falta de motivação ou a incapacidade em realizar a tarefa podem dificultar o diagnóstico da fraqueza muscular, ainda mais nos estágios iniciais da doença crítica, onde o uso de testes musculares manuais é limitado (47). Já as técnicas de condução elétrica, como o ECN, não necessitam de cooperação do paciente, mas podem ser tecnicamente complexas de executar, particularmente no ambiente de UTI devido ao alto custo e qualificação profissional para sua avaliação e interpretação (31,48).

Consequentemente, tem-se dado atenção ao uso da ultrassonografia (US) como um método de avaliação em adultos criticamente enfermos. A US é uma ferramenta capaz de detectar precocemente atrofia e mudanças arquitetônicas na estrutura muscular (3,9), incluindo área de secção transversa, ângulo de penação da fibra, espessura da camada muscular e ecogenicidade. Os princípios da técnica já foram previamente descritos (49,50), sendo evidenciadas diferenças ultrassonográficas entre o músculo esquelético saudável e doente em adultos e crianças (51,52).

A US possui fácil aplicabilidade e baixo custo, podendo ser realizada a beira do leito da UTI e disponível na maioria dos hospitais (8). Também é independente de esforço, livre de radiação ionizante e, com treinamento, pode ser implementada por médicos não especializados

e outros profissionais de saúde (53), sendo, portanto, um instrumento útil e capaz de evitar a necessidade de métodos complexos no estudo de alterações musculares (10). Estudos recentes realizados em adultos internados em UTIs demonstram que a área de secção transversa do músculo quadríceps femoral está fortemente associada à força muscular e, além disso, a rápida perda de massa muscular e um declínio na área de secção transversa estão associados a maior falência de órgãos, maior tempo de internação na UTI e maior incidência de fraqueza após tratamento crítico (54).

Na população pediátrica, estudos prévios têm demonstrado que a US pode detectar possíveis alterações na espessura muscular de crianças criticamente enfermas (5,7). Recentemente este instrumento passou a ser utilizado como método de avaliação (25,50), contudo, algumas questões permanecem não elucidadas, como quais músculos são ideais para medição, técnica, duração, ecogenicidade e confiabilidade. Cabe ressaltar que ainda existem poucos estudos disponíveis na literatura, sendo necessário explorar de forma mais abrangente o uso desta ferramenta para sua implementação como método de avaliação de fraqueza muscular na rotina do ambiente crítico pediátrico.

3. JUSTIFICATIVA

A incidência e a gravidade da atrofia muscular em crianças gravemente doentes é pouco caracterizada, no entanto, sabe-se que a diminuição da espessura muscular é frequente, estando comumente associada ao declínio funcional. A ultrassonografia é uma técnica confiável para monitorar esse processo, auxiliando na orientação de intervenções que visem a reabilitação motora e consequentemente interfiram na capacidade funcional.

O presente estudo mostra-se relevante na medida em que o uso da ultrassonografia para a avaliação dessa população é considerado de alta praticidade e fácil aplicabilidade, além de tratar-se de uma técnica não invasiva, de custo relativamente baixo, podendo ser utilizada a beira do leito mesmo em pacientes com mobilidade restrita. Justifica-se também devido à escassez de estudos que avaliem adequadamente alterações na espessura muscular e suas consequências no paciente crítico pediátrico, além de não haver na literatura, até o presente momento, nenhum estudo que se proponha a realizar esta avaliação na população pediátrica brasileira.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Analisar a espessura muscular através de imagens de ultrassonografia de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a confiabilidade da medição ultrassonográfica da espessura muscular do bíceps braquial/braquial e quadríceps femoral em crianças gravemente doentes;
- Comparar a confiabilidade de um examinador experiente com examinadores recém-treinados na medição ultrassonográfica da espessura muscular;
- Avaliar a mudança na espessura muscular durante internação na UTIP;
- Verificar diferenças na espessura muscular ao longo da internação em UTIP entre diferentes condições clínicas.

5. HIPÓTESES

5.1 Hipótese nula

Pacientes pediátricos internados em Unidade de Terapia Intensiva não apresentam diminuição da espessura muscular durante o período de internação.

5.2 Hipótese alternativa

Pacientes pediátricos internados em Unidade de Terapia Intensiva apresentam diminuição da espessura muscular durante o período de internação.

6. CONCLUSÃO

A avaliação ultrassonográfica pode ser um instrumento valioso usado em crianças gravemente doentes para avaliar a espessura muscular com precisão. Em nosso estudo, encontramos alta confiabilidade nas medidas de bíceps braquial/braquial e quadríceps femoral e alta confiabilidade interavaliadores entre examinadores recém-treinados e experientes. A ultrassonografia muscular também demonstrou ser uma ferramenta útil para o monitoramento da perda de massa muscular, pois permite a avaliação da espessura muscular de diferentes grupos musculares, desempenhando um importante papel no monitoramento muscular da criança com doença crítica durante o período de internação na UTIP.

Mais estudos são necessários para se estabelecer uma padronização na abordagem para monitoramento muscular ultrassonográfico, permitindo seu uso rotineiramente na prática clínica pediátrica. Além disso, estes achados dão ímpeto para que mais pesquisas sejam realizadas afim de se obter uma melhor compreensão da perda muscular na UTIP e avaliar seu impacto nos resultados funcionais a longo prazo.

7. REFERÊNCIAS

1. Field-Ridley A, Dharmar M, Steinhorn D, McDonald C, Marcin JP. ICU-Acquired Weakness Is Associated With Differences in Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(1):53–7.
2. M. Christopher AMLS. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2016;176(1):100–106.
3. Hermans G, van den Berghe G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0993-7>
4. Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit–acquired weakness: unanswered questions and targets for future research: [Version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Res*. 2019;8.
5. Valla FV., Young DK, Rabilloud M, Periasami U, John M, Baudin F, et al. Thigh ultrasound monitoring identifies decreases in quadriceps femoris thickness as a frequent observation in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017;18(8):e339–47.
6. Siu K, Al-Harbi S, Clark H, Thabane L, Cheng J, Tarnopolsky M, et al. Feasibility and Reliability of Muscle Strength Testing in Critically Ill Children. *J Pediatr Intensive Care*. 2015;04(04):218–24.
7. Johnson RW, Ng KWP, Dietz AR, Hartman ME, Baty JD, Hasan N, et al. Muscle atrophy in mechanically-ventilated critically ill children. *PLoS One*. 2018 Dec 1;13(12).
8. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, Kummerlen C, Leung R, Stollery D, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;38(7):886–90.
9. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care* [Internet]. 2015;30(5):1151.e9-1151.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.024>
10. Ong C, Lee JH, Leow MKS, Puthuchearu ZA. Skeletal Muscle Ultrasonography in Nutrition and Functional Outcome Assessment of Critically Ill Children: Experience and

- Insights from Pediatric Disease and Adult Critical Care Studies. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017;41(7):1091–9.
11. Pillen S, Verrips A, van Alfen N, Arts IMP, Sie LTL, Zwarts MJ. Quantitative skeletal muscle ultrasound: Diagnostic value in childhood neuromuscular disease. *Neuromuscular Disorders*. 2007;17(7):509–16.
 12. Marcus KL, Henderson CM, Boss RD. Chronic critical illness in infants and children: A speculative synthesis on adapting ICU care to meet the needs of long-stay patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(8):743–52.
 13. Flood S. Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations (CCIP-PR). 2014.
 14. Peterson-Carmichael SL, Cheifetz IM. The chronically critically ill patient: Pediatric considerations. *Respir Care*. 2012;57(6):993–1002.
 15. Marcin JP, Slonim AD, Pollack MM, Ruttimann UE. Long-stay patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001;29(3):652–7.
 16. Nelson JE, Hope AA. Integration of palliative care in chronic critical illness management. Vol. 57, *Respiratory Care*. 2012. p. 1004–12.
 17. Rousseau AF, Prescott HC, Brett SJ, Weiss B, Azoulay E, Creteur J, et al. Long-term outcomes after critical illness: recent insights. *Crit Care*. 2021 Dec 1;25(1).
 18. Ardaugh BM, Graves SE, Redberg RF. The 510(k) Ancestry of a Metal-on-Metal Hip Implant. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jan 10;368(2):97–100.
 19. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):502–9.
 20. Marra A, Pandharipande PP, Girard TD, Patel MB, Hughes CG, Jackson JC, et al. Co-Occurrence of Post-Intensive Care Syndrome Problems among 406 Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1393–401.
 21. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, Hughes CG, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: A longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):369–79.
 22. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: A UK-wide prospective cohort study. *Crit Care*. 2018 Nov 23;22(1).

23. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Clark A, Berger JT, Meert K, et al. Pediatric intensive care outcomes: Development of new morbidities during pediatric critical care. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(9):821–7.
24. Manning JC, Pinto NP, Rennick JE, Colville G, Curley MAQ. Conceptualizing post intensive care syndrome in children - The PICS-p framework. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018 Apr 1;19(4):298–300.
25. Ong C, Lee JH, Leow MKS, Puthuchearu ZA. Functional outcomes and physical impairments in pediatric critical care survivors: A scoping review. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016 May 1;17(5):e247–59.
26. Pinto NP, Rhinesmith EW, Kim TY, Ladner PH, Pollack MM. Long-Term Function after Pediatric Critical Illness: Results from the Survivor Outcomes Study*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017;18(3):e122–30.
27. Watson RS, Asaro LA, Hutchins L, Bysani GK, Killien EY, Angus DC, et al. Risk factors for functional decline and impaired quality of life after pediatric respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):900–9.
28. Herrup EA, Wieczorek B, Kudchadkar SR. Characteristics of postintensive care syndrome in survivors of pediatric critical illness: A systematic review. *World J Crit Care Med*. 2017;6(2):124.
29. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(2):104–14.
30. Diaz Ballve LP, Da rgains N, Inchaustegui JGU, Bratos A, Milagros Percas M de los, Ardariz CB, et al. Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):466–75.
31. Kramer CL. Intensive Care Unit–Acquired Weakness. *Neurol Clin* [Internet]. 2017;35(4):723–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.06.008>
32. Godoy MDP, Costa HLL de S, Silva Neto AE da, Serejo AL da C, Souza LC de, Kalil MR, et al. Fraqueza muscular adquirida na UTI (ICU-AW): efeitos sistêmicos da eletroestimulação neuromuscular. *Rev bras neurol*. 2015;51(4):2–5.
33. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2014 Apr 24;370(17):1626–35.
34. Puthuchearu ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1591–600.

35. Batt J, Mathur S, Katzberg HD. Mechanism of ICU-acquired weakness: muscle contractility in critical illness. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2017. p. 584–6.
36. Vanhorebeek I, Latronico N, van den Berghe G. ICU-acquired weakness. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 637–53.
37. Kasinathan A, Sharawat IK, Singhi P, Jayashree M, Sahu JK, Sankhyan N. Intensive Care Unit—Acquired Weakness in Children: A Prospective Observational Study Using Simplified Serial Electrophysiological Testing (PEDCIMP Study). *Neurocrit Care*. 2021 Jun 1;34(3):927–34.
38. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Jacobs BC, van Doorn PA, van Koningsveld R, et al. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain*. 2012;135(5):1639–49.
39. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: Feasibility and interobserver agreement. *Crit Care*. 2011;15(1):1–7.
40. Ali NA, O’Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):261–8.
41. Ong C, Lee JH, Yang L, Wong JJM, Leow MKS, Puthucherry ZA. A Cross-Sectional Study of the Clinical Metrics of Functional Status Tools in Pediatric Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 Oct 1;22(10):879–88.
42. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. Vol. 32, *Muscle and Nerve*. 2005. p. 140–63.
43. De J, Ocarino M, Pereira Da Silva PL, Virgínia Vaz D, Ferreira De Aquino C, Soares Brício R, et al. Eletromiografia: interpretação e aplicações nas ciências da reabilitação Electromyography: interpretation and applications in the rehabilitation sciences.
44. de Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis Acquired in the Intensive Care Unit A Prospective Multicenter Study [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
45. Wieske L, Witteveen E, Verhamme C, Dettling-Ihnenfeldt DS, Van Der Schaaf M, Schultz MJ, et al. Early prediction of intensive care unit-acquired weakness using easily available parameters: A prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):1–8.
46. Vanpee G, Hermans G, Segers J, Gosselink R. Assessment of limb muscle strength in critically ill Patients: A systematic Review. Vol. 42, *Critical Care Medicine*. 2014. p. 701–11.

47. Connolly B, Macbean V, Crowley C, Lunt A, Moxham J, Rafferty GF, et al. Ultrasound for the assessment of peripheral skeletal muscle architecture in critical illness: A systematic review. Vol. 43, Critical Care Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 897–905.
48. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. Chest. 2007;131(5):1541–9.
49. Pillen S, Arts IMP, Zwarts MJ. Muscle ultrasound in neuromuscular disorders. Vol. 37, Muscle and Nerve. 2008. p. 679–93.
50. Pillen S, van Alfen N. Skeletal muscle ultrasound. Vol. 33, Neurological Research. 2011. p. 1016–24.
51. Chi-Fishman G, Hicks JE, Cintas HM, Sonies BC, Gerber LH. Ultrasound imaging distinguishes between normal and weak muscle. Arch Phys Med Rehabil. 2004 Jun;85(6):980–6.
52. Heckmatt Victor Dubowitz Sidney Leeman JZ. patients, in contrast to a previous observation. 5 The proportion of patients with evidence of recent Requests for reprints should be addressed to Preliminary Communication DETECTION OF PATHOLOGICAL CHANGE IN DYSTROPHIC MUSCLE WITH B-SCAN ULTRASOUND IMAGING.
53. Connolly B, Macbean V, Crowley C, Lunt A, Moxham J, Rafferty GF, et al. Ultrasound for the assessment of peripheral skeletal muscle architecture in critical illness: A systematic review. Vol. 43, Critical Care Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 897–905.
54. Patel S, Bear D, Patel B, Puthuchear Z. Clinical Application of Ultrasound in Intensive Care Unit-Acquired Weakness. Ultraschall in der Medizin. 2020;41(3):244–66.

8. ARTIGO CIENTÍFICO I

**Artigo publicado no periódico “Anales de Pediatría”
(DOI: 10.1016/j.anpede.2023.04.009)**

Title

**RELIABILITY OF ULTRASOUND IN THE ASSESSMENT OF MUSCLE THICKNESS
IN CRITICALLY ILL CHILDREN**

Jéssica K. De Oliveira^{1*}, Camila W. Schaan², Cristiano K. Silva², Taila C. Piva², Ian Teixeira e Sousa³, Francisco Bruno², Janice L. Lukrafka¹

1. Programa de Pós-Graduação em Pediatria, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brazil.
2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brazil.
3. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brazil.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

The study was approved by the Research Ethics Committee (2021-0119).

Conflict of interest: none

Word count: 2403

Submission date: 15/11/2022

*Corresponding author:

Jéssica K. de Oliveira

Pediatric Graduate Program

Federal University of Health Sciences of Porto Alegre

R. Sarmiento Leite, 245, zip code 90050-170, Porto Alegre - RS, Brazil

Phone: +55 (51) 982061939

E-mail: jessicaknisspell@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: Ultrasound has been used to quantify and qualify the muscle morphology of critically ill children, detecting possible changes in muscle thickness. **OBJECTIVES:** The aim of this study was to assess the reliability of ultrasound measurement of muscle thickness in critically ill children and to compare the assessment of an expert examiner with novice users. **METHODS:** This is a cross-sectional observational study conducted at the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of a tertiary university hospital in Southern Brazil. The study included patients between 1 month and 12 years old, receiving invasive mechanical ventilation for at least 24 hours. Ultrasound images of the biceps brachii/brachialis and quadriceps femoris were obtained, performed by an experienced sonographer and three novices. Intra- and inter-rater reliability was calculated using the intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman plot analysis. **RESULTS:** Muscle thickness was measured in 10 children, with a mean age of 15.5 months. The mean thickness of the muscles evaluated were $1.14\text{cm} \pm 0.27$ for the biceps brachii/brachialis and $1.85\text{cm} \pm 0.61$ for the quadriceps femoris. Intra- and inter-rater reliability was very good ($\text{ICC} > 0.81$) for all sonographers. The differences were small and showed no distortion in the analysis of the Bland-Altman plots and all measurements were within the limits of agreement, except for one measurement of biceps brachii/brachialis and quadriceps femoris. **CONCLUSION:** Ultrasound can be used in critically ill children to accurately assess changes in muscle thickness, even by different evaluators. More studies are needed to establish a standard approach in the use of this tool for monitoring muscle loss, in order to incorporate its use in the clinical practice of PICUs.

Keywords: pediatric critical care, ultrasound, reliability, muscle thickness, children.

INTRODUCTION

Hospitalization in the intensive care unit (ICU) is associated with several complications, including muscle weakness, commonly associated with an increase in morbidity and mortality, both in adults and children (1,2). ICU-acquired muscle weakness (ICU-AW) is diagnosed after critical illness, an important condition to differentiate it from other acute neuromuscular diseases that could cause respiratory failure and ICU admission (3,4). Moreover, ICU-AW is symmetrical, diffuse, and generalized, affecting the four limbs, and it is associated with muscle atrophy, decreased tonus, and hyporeflexia (3,5).

In contrast to adult studies, ICU-AW is still poorly explored in the pediatric population (6), and there is a high incidence of variability in this population, caused in part by the lack of knowledge about this condition and the challenges in detecting muscle weakness in critically ill children (7). However, it is already known that this condition is associated with longer hospitalization, which impacts the progression of the disease and functional recovery (4).

Ultrasonography is a non-invasive technique that can be used to identify changes in muscle structure and morphology. It can be performed at the bedside and is easy to apply, low cost, and available in most hospitals (8). It has been suggested as a possible assessment tool in critically ill patients, due to it enabling the early detection of muscle loss, which is associated with histological changes and functional decline (9). Therefore, it is a useful tool that can avoid the use of complex methods to study muscle changes, such as electrophysiological tests like electromyography (EMG) and nerve conduction study (NCS), which are more complex and expensive and are not available in many ICUs (10).

Previous studies in the pediatric population have demonstrated that this instrument can detect possible changes in muscle thickness in critically ill children, however, has only recently been used as an evaluation method (10-11). Therefore, many questions are unclear, such as which muscles are ideal for measurement, technique, duration, echogenicity, and reliability for clinical use of muscular ultrasonography in critically ill children. In view of this, the purpose of this study was to evaluate the reliability of ultrasound measurement of muscle thickness of the biceps brachii/brachialis and quadriceps femoris in critically ill children and to compare the reliability of an expert examiner with newly trained examiners.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This is a cross-sectional observational study.

Population

Participants were selected from August to November 2021, at the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of a tertiary university hospital in Southern Brazil. We included patients of both sexes, aged from one month to 12 incomplete years, with a parent or legal guardian, and that had been on invasive mechanical ventilation (IMV) for at least 24 hours. We excluded individuals who were dependent on ventilation technology prior to PICU admission; those readmitted to the PICU in a period < 24 hours after discharge; those with trauma in one of the limbs to be evaluated, or other anatomical abnormalities that prevented an adequate muscle evaluation; and those diagnosed with neuromuscular disease, cerebral palsy, stroke or any other neurological and/or genetic disease that progresses with muscle weakness and/or alteration in muscle tone. Clinical and demographic information was obtained by accessing the electronic medical records, including the following data: sex, age (months), diagnosis, the reason for hospitalization, weight, and stature.

The study was approved by the Research Ethics Committee (2021-0119). After approval, the selection of the study population was initiated with the parents and/or guardians of the participants signing an informed consent form (ICF), according to Resolution 466/12, which regulates research involving human beings.

Ultrasound muscle assessment protocol

The ultrasonography was performed with an InnoSight portable ultrasound device (© Koninklijke Philips N.V., Netherlands) with a 4-12MHz linear probe, maintaining the imaging parameters, such as time gain compensation, focus, and depth for all evaluations. The measurements followed the protocol described by Ng et al. (12), including the evaluation of two muscle groups for each child: biceps brachii/brachialis and quadriceps femoris (Figure 1) on the right side. If the right upper and lower limbs were not available due to some subjacent structure (e.g. peripheral venous access, external fixator), the contralateral side was evaluated. The muscles were evaluated with the patient in the supine position, with their arms and legs extended and muscles relaxed. The upper limb was supinated, and the lower limb was

positioned with the knee extended and the ankle in a neutral position. Transverse ultrasound images of the muscles were obtained at anatomical locations corresponding to the distance from the reference bone points: a) biceps brachii/brachialis: $\frac{2}{3}$ from the acromion to the antecubital fold; b) quadriceps femoris: $\frac{1}{2}$ from the anterosuperior iliac spine to the upper border of the patella. A permanent marker pen was used to mark the location where the transducer was placed on the skin. When performing the evaluation, the transducer was placed perpendicular to the skin with a generous amount of contact gel, always with minimal pressure to avoid muscle compression.

The measurements were performed by four examiners, one expert examiner (a radiologist with experience in ultrasonography), and three trained examiners (trained examiners 1, 2, and 3). The latter were physical therapists without previous experience in muscle imaging or muscle thickness measurements and had only limited exposure to ultrasonography. The expert examiner assessed the competence of the other examiners in bedside training.

Each examiner performed three consecutive measurements using ultrasound in a single plane at the marked anatomical location. During training, the transducer placement site along the limb was demarcated by a single examiner to provide greater inter-rater reliability. The initial marking was performed by the first examiner, whether experienced or in training. All images were obtained at a time when the patient was maximally relaxed, regardless of the level of consciousness, and allowed to move or reposition if necessary.

Intra-rater analysis

For each muscle, three consecutive muscle thickness measurements were obtained at a single time. The largest and smallest of the three measurements taken were used to analyze intra-rater variability.

Inter-rater analysis

The examiners performed the measurements of the biceps brachii and quadriceps on the same day, preferentially in the same shift. The mean of the three measurements by each examiner was calculated, and the differences obtained between the newly trained examiners and the experienced one were analyzed.

Statistics

Statistical analysis was performed using the SPSS Statistics 28.0 program (IBM Corporation, Armonk, NY), considering a p-value < 0.05 as statistically significant. Categorical variables were expressed as absolute values and percentages, while continuous variables were expressed as mean and standard deviation or median (25th-75th percentiles) according to the data distribution. Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk tests were used to verify data normality.

Reliability was assessed by the intraclass correlation coefficient (ICC) using the two-way mixed effects model and by Bland-Altman plot analysis. The ICC was used to determine the degree of agreement: less than 0.21 (poor), 0.21-0.40 (fair), 0.41-0.6 (moderate), 0.61-0.80 (good) and 0.81-1.00 (very good). The limits of agreement were calculated as the mean difference $\pm$ 1.96 x standard deviation between measurements, as previously reported (12,13). The plots were examined to provide a visual representation of agreement for measurements between raters and to examine possible systematic errors.

RESULTS

During the training period, we performed the muscle thickness measurement of 13 children. Three measurements were excluded due to inappropriate images obtained (too much pressure on the transducer or incorrect location of the muscles evaluated), leaving ten patients included in the study. Clinical and demographic data are described in Table 1. The main reason for admission to the PICU was acute respiratory failure (40%), and the mean thickness (standard deviation) of the muscles assessed was 1.14cm $\pm$ 0.27 for the biceps brachii/brachii and 1.85cm $\pm$ 0.61 for the quadriceps femoris.

The intra-rater reliability was very good (ICC > 0.81) for the expert and novice examiners (Table 2). The ICC was similar among the examiners, being higher for the lower limb muscles in the expert assessment and higher for the upper limb muscles among the novices. The intra-rater differences for the expert and novice sonographers were small and showed no distortion in the analysis of the Bland-Altman plots (Figure 2). All measurements obtained were within the limits of agreement (-0.19cm - 0.16cm for biceps brachii and -0.36cm - 0.26cm for quadriceps), except for one quadriceps measurement of one of the evaluators. The mean difference between measurements for the upper limb muscles was -0.01cm, and for the lower limb muscles, it was -0.05cm.

Inter-rater reliability (Table 3) was a little lower compared to intra-rater reliability, but still very good ($ICC > 0.81$), except for one of the novice examiners with regard to the quadriceps measurements. The differences between the examiners were small and showed no distortion in the analysis of the Bland-Altman plots (Figure 3). All measurements obtained were within the limits of agreement (-1.12cm - 0.83cm for biceps and -0.76cm - 0.72cm for quadriceps), except for one brachii/brachialis biceps measurement and one quadriceps measurement from one of the evaluators. The mean difference for the upper limb muscles was -0.14cm and -0.01cm for the lower limb muscles.

DISCUSSION

Currently, bedside ultrasound muscle assessment is considered a noninvasive instrument that can be used to identify muscle changes in children at risk of developing muscle atrophy acquired in the critical care environment. In the present study, we observe that trained examiners can perform muscle ultrasonography even in highly complex care environments such as the pediatric ICU.

The evaluation of muscle thickness by ultrasonography was accurately reproduced by a single examiner or different examiners, obtaining intra- and inter-rater reliability with ICCs considered to be very good, similarly to previous studies performed in children (12,14,15) and critically ill adults (16). However, it is noteworthy that the inter-rater correlations were lower, although still very good, unlike what was observed by Ng et al. (12), which may be related to the short training period and the small number of patients assessed.

Prior to the ultrasound training, the novice examiners had no experience with muscle imaging or muscle thickness measurements. Thus, the experienced examiner followed and evaluated the measurements performed by the trainees, indicating any irregularity, and making the necessary corrections (position and pressure of the transducer on the skin, for example), minimizing possible measurement variability. Measuring the thickness of small muscles, such as in children under one year old (50% of the sample), was a challenge. Any small variation could mask a relative change in muscle thickness and decrease the reliability of the measurements.

Previous studies in critically ill children have demonstrated that the reliability of ultrasound measurements of quadriceps femoris muscle thickness is dependent on the number of images obtained (14,17). In our study, we used the technique performed by Ng et al. (10),

obtaining three transverse images of each muscle group evaluated instead of only one. In this way, we were able to repeat the measurements with differences $\leq 7\%$ between the evaluators in the two muscles, generating more accurate and consistent results. Furthermore, our method differs from previous studies in which only the quadriceps was evaluated (17-19), as we also evaluated the biceps brachii/brachialis to provide more reliability.

Currently, the quadriceps is the most studied muscle group for this type of evaluation (10), measured by cross-sectional area and/or muscle thickness, with the latter being the most reported method in the literature (20). Studies in adults have demonstrated that ultrasonography is an able tool to detect qualitative and quantitative changes in muscles (21,22), with excellent intra- and inter-rater reliability; however, there is no standard operational protocol for this measurement yet, which limits the dissemination of the technique (22,23). Moreover, in critically ill children, there is limited evidence suggesting the use of ultrasonography in the detection of muscle wasting. Until today, this method is not considered reliable in this population (10,14).

Similar to the studies of Valla et al. (17) and Ng et al. (12), our study required the location of transducer placement to be marked only once at the evaluated muscle. If the markings happened to be erased, the distance measured between the reference bone points was used for subsequent measurements. Despite this, we managed to obtain good reliability by measuring the area between the reference bone points, even though we did not record the values for future reference. We suggest that in future studies, these values could be recorded to ensure greater reliability.

Our study has some limitations. First, some of our patients were not completely sedated, or they were moving during the evaluation. An increase in muscle tonus with movement or an alteration in the patient's awareness level may change the thickness measured, even though the examiners were trained to perform the measurements during periods of relaxation in awake and moving patients. We believe that this could be the cause of measurements outside the limits of agreement in the inter-rater evaluations. Second, some images showed changes in muscle echogenicity. These alterations, due to either acute or chronic disorders, may impair the visualization of the ultrasound image as well as an accurate assessment of muscle thickness. We suggest that future studies evaluate and investigate changes in echogenicity, such as changes in adipose and fibrous tissue, in association with muscle thickness measurements, providing a qualitative and quantitative analysis of the images obtained. Finally, this study was conducted at a single center and involved a restricted number of participants, which may limit

its generalizability. In addition, we excluded children diagnosed with neuromuscular diseases or neurological disorders associated with muscle weakness or hypotonia, therefore, our results may not be applicable to this population.

CONCLUSION

Ultrasound assessment can be a valuable instrument used in critically ill children to evaluate muscle thickness accurately. In our study, we found high reliability in the measurements of the biceps brachii/brachialis and quadriceps femoris, and high inter-rater reliability between newly trained and experienced examiners. Muscle ultrasonography might also be used as a monitoring tool for muscle mass loss, so accurate assessment methods are necessary to detect small changes in muscle thickness over the length of stay in critical care units, especially in young children.

Further studies are required to establish a standard approach to ultrasonography as a tool for monitoring muscle change in critically ill children, incorporating its use into clinical practice in pediatric ICUs.

Table 1. Demographic and clinical data of critically ill children at admission to the PICU.

Variable	n = 10
Age, (months)	15.5 (6.0-34.5)
Gender, <i>n</i> (%)	
Male	7 (70%)
Weight (kg)	9.7 (5.7-12.9)
Stature (cm)	75 (62-89)
Diagnosis, <i>n</i> (%)	
Respiratory	5 (50)
Gastrointestinal/Hepatic	2 (20)
Cardiovascular	1 (10)
Oncological	1 (10)
Metabolic	1 (10)

Results are expressed as the median (25 - 75% interquartile range) or *n* (%).

Table 2. Intra-rater muscle thickness reliability.

Avaliator	ICC Intra-rater	
	Biceps	
	brachii/Brachialis	Quadriceps
Expert	0.92	0.98
Trained 1	0.95	0.93
Trained 2	0.98	0.96
Trained 3	0.94	0.90

ICC: Intraclass Correlation Coefficient

Table 3. Inter-rater muscle thickness reliability

Avaliator	ICC Inter-rater	
	Biceps	
	brachii/Brachialis	Quadriceps
Trained 1	0.93	0.77
Trained 2	0.82	0.83
Trained 3	0.81	0.82

ICC: Intraclass Correlation Coefficient

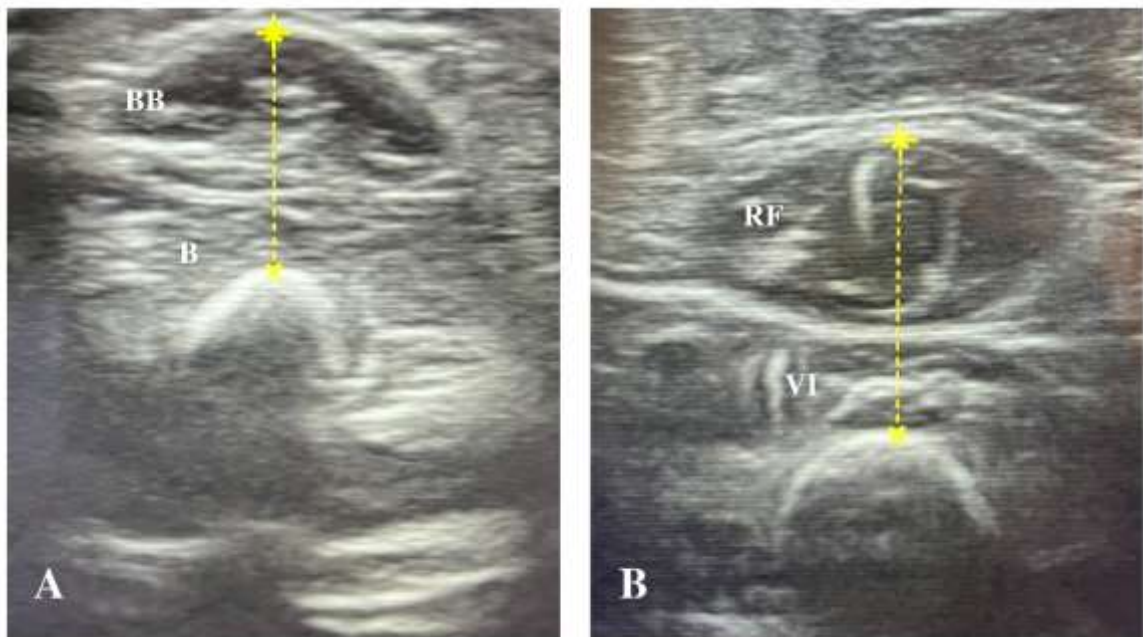


Figure I. Ultrasound assessment of the Biceps Brachii/Brachialis and Quadriceps Femoris muscle thickness. Transverse ultrasound section made by linear probe.

A: Biceps Brachii/Brachialis – BB: Biceps Brachii; B: Brachialis. **B:** Quadriceps Femoris - RF: Rectus Femoris; VI: Vastus Intermedius.

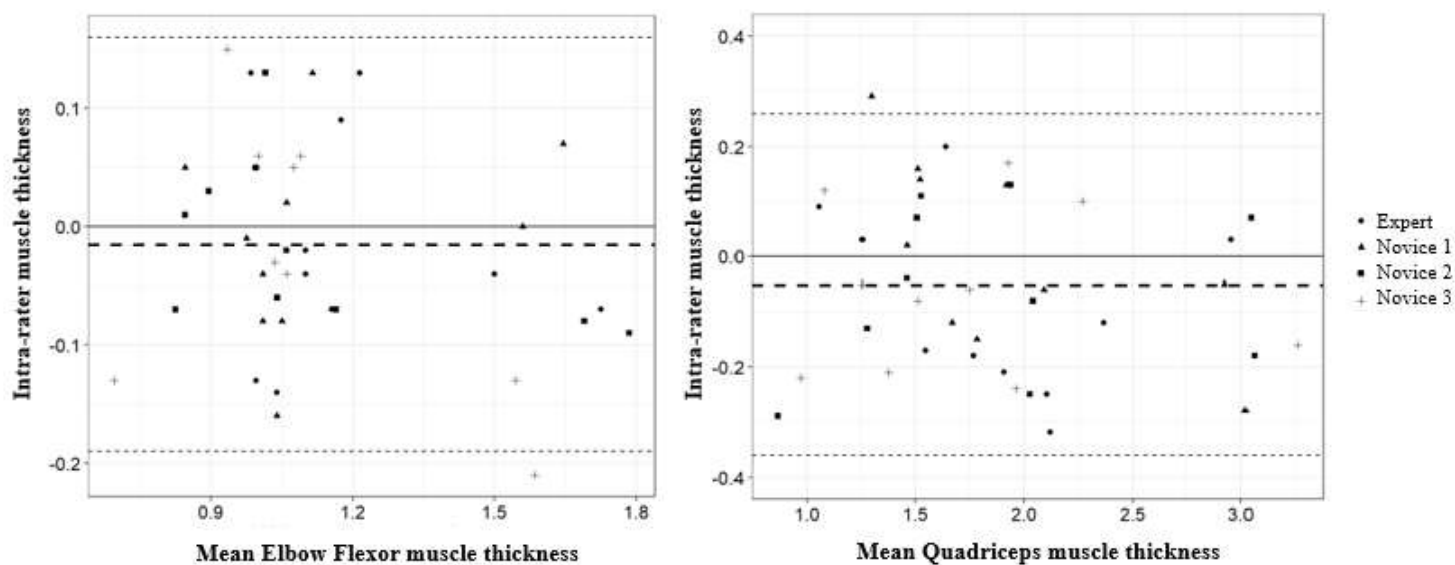


Figure 2. Intra-rater Bland-Altman plots for expert and novice examiners

Bland-Altman analysis plots for agreement between the difference between repeated measures (cm) and average muscle thickness (cm).

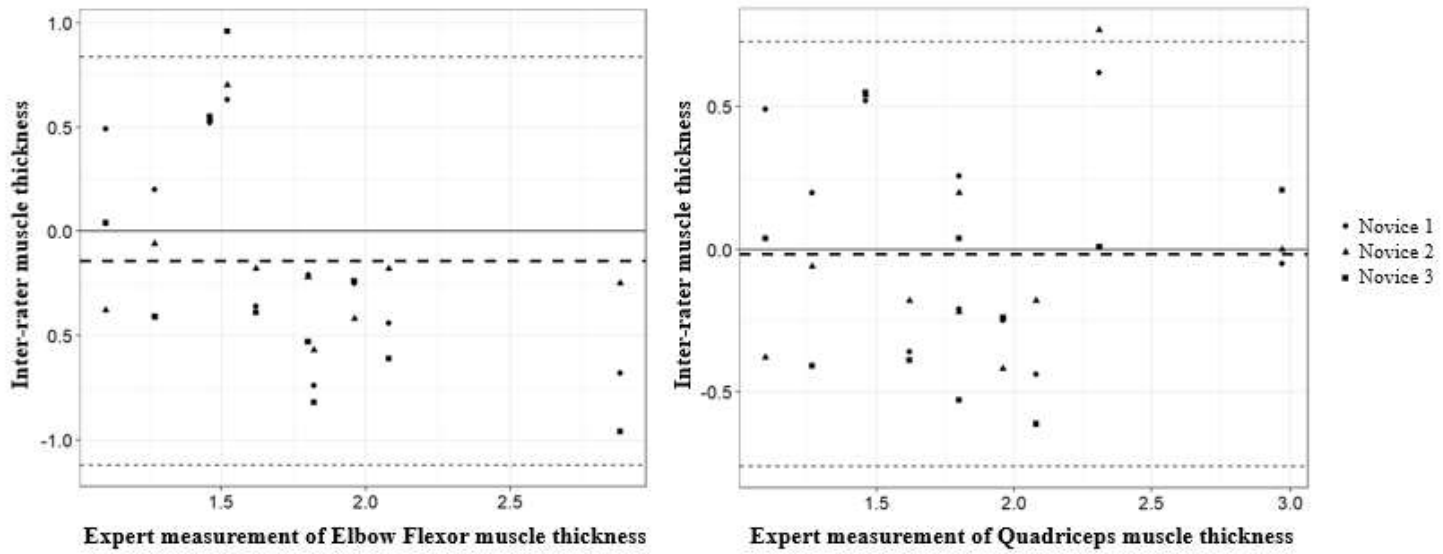


Figure 3. Inter-rater Bland-Altman plots for expert and novice examiners

Bland-Altman analysis plots for agreement between the difference between repeated measures (cm) and expert measurements of the muscle thickness (cm).

Acknowledgements

The authors thank Rogério Boff Borges for his help in statistical analysis.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Field-Ridley A, Dharmar M, Steinhorn D, McDonald C, Marcin JP. ICU-Acquired Weakness Is Associated With Differences in Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(1):53–7.
2. Weijs PJM, Looijaard WGPM, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Straaten HMO, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(1):1–7.
3. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. *Crit Care [Internet]*. 2015;19(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0993-7>
4. Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit–acquired weakness: unanswered questions and targets for future research: [Version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*. 2019;8.
5. Godoy MDP, Costa HLL de S, Silva Neto AE da, Serejo AL da C, Souza LC de, Kalil MR, et al. Fraqueza muscular adquirida na UTI (ICU-AW): efeitos sistêmicos da eletroestimulação neuromuscular. *Rev bras neurol*. 2015;51(4):2–5.
6. M. Christopher AMLS. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2016;176(1):100–106.
7. Siu K, Al-Harbi S, Clark H, Thabane L, Cheng J, Tarnopolsky M, et al. Feasibility and Reliability of Muscle Strength Testing in Critically Ill Children. *J Pediatr Intensive Care*. 2015;04(04):218–24.
8. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, Kummerlen C, Leung R, Stollery D, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *J Parenter Enter Nutr*. 2014;38(7):886–90.
9. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care [Internet]*. 2015;30(5):1151.e9-1151.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.024>
10. Ong C, Lee JH, Leow MKS, Puthuchearu ZA. Skeletal Muscle Ultrasonography in Nutrition and Functional Outcome Assessment of Critically Ill Children: Experience and Insights from Pediatric Disease and Adult Critical Care Studies. *J Parenter Enter Nutr*. 2017;41(7):1091–9.

11. Pillen S, Verrips A, van Alfen N, Arts IMP, Sie LTL, Zwarts MJ. Quantitative skeletal muscle ultrasound: Diagnostic value in childhood neuromuscular disease. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(7):509–16.
12. Ng KWP, Dietz AR, Johnson R, Shoykhet M, Zaidman CM. Reliability of bedside ultrasound of limb and diaphragm muscle thickness in critically ill children. *Muscle and Nerve.* 2019;59(1):88–94.
13. Tagliafico A, Martinoli C. Reliability of Side-to-Side Sonographic Cross-sectional Area Measurements. *J Ultrasound Med.* 2013;32:457–62.
14. Fivez T, Hendrickx A, Van Herpe T, Vlasselaers D, Desmet L, Van Den Berghe G, et al. An Analysis of Reliability and Accuracy of Muscle Thickness Ultrasonography in Critically Ill Children and Adults. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(7):944–9.
15. Hoffmann RM, Ariagno KA, Pham I V., Barnewolt CE, Jarrett DY, Mehta NM, et al. Ultrasound Assessment of Quadriceps Femoris Muscle Thickness in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22(10):889–97.
16. Sarwal A, Parry SM, Berry MJ, Hsu FC, Lewis MT, Justus NW, et al. Interobserver reliability of quantitative muscle sonographic analysis in the critically ill population. *J Ultrasound Med.* 2015;34(7):1191–200.
17. Valla F V., Young DK, Rabilloud M, Periasami U, John M, Baudin F, et al. Thigh ultrasound monitoring identifies decreases in quadriceps femoris thickness as a frequent observation in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(8):e339–47.
18. Pardo E, El Behi H, Boizeau P, Verdonk F, Alberti C, Lescot T. Reliability of ultrasound measurements of quadriceps muscle thickness in critically ill patients. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):1–8.
19. de Figueiredo RS, Nogueira RJN, Springer AMM, Melro EC, Campos NB, Batalha RE, et al. Sarcopenia in critically ill children: A bedside assessment using point-of-care ultrasound and anthropometry. *Clin Nutr.* 2021;40(8):4871–7.
20. Weinel LM, Summers MJ, Chapple LA. Ultrasonography to measure quadriceps muscle in critically ill patients: A literature review of reported methodologies. *Anaesth Intensive Care.* 2019;47(5):423–34.
21. Puthuchearu ZA, Phadke R, Rawal J, McPhail MJW, Sidhu PS, Rowleron A, et al. Qualitative ultrasound in acute critical illness muscle wasting. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1603–11.
22. Mourtzakis M, Parry S, Connolly B, Puthuchearu Z. Skeletal muscle ultrasound in critical care: A tool in need of translation. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(10):1495–503.

23. Connolly B, Macbean V, Crowley C, Lunt A, Moxham J, Rafferty GF, et al. Ultrasound for the assessment of peripheral skeletal muscle architecture in critical illness: A systematic review. *Crit Care Med*. 2015;43(4):897–905.

9. ARTIGO CIENTÍFICO II

Artigo a ser submetido no periódico “Revista Brasileira de Terapia Intensiva”

AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MUSCULAR NO PACIENTE PEDIÁTRICO AO LONGO DA INTERNAÇÃO NA UTI

Aval. da espessura muscular no paciente pediátrico

Jéssica K. De Oliveira^{1*}, Taila C. Piva², Cristiano K. Silva², Renata S. Ferrari², Ian Teixeira e Sousa³, Francisco Bruno², Camila W. Schaan², Janice L. Lukrafka¹

1. Programa de Pós-Graduação em Pediatria, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brazil.
2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brazil.
3. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brazil.

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflito de interesse: nenhum

Contagem de palavras: 3169

*Autor correspondente:

Jéssica K. de Oliveira

Programa de Pós Graduação em Pediatria

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

R. Sarmiento Leite, 245, CEP 90050-170, Porto Alegre - RS, Brazil

Telefone: +55 (51) 982061939

E-mail: jessicaknisspell@gmail.com

RESUMO

OBJETIVO: avaliar espessura muscular do bíceps braquial/braquial (BB) e quadríceps femoral (QF) de crianças criticamente doentes e prevalência de atrofia muscular através da ultrassonografia (US) **MÉTODOS:** estudo longitudinal prospectivo, realizado de dezembro de 2021 a outubro de 2022, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de um hospital terciário do sul do Brasil. Incluídos pacientes de ambos os sexos; de um mês a 12 anos; em ventilação mecânica invasiva por 24h. As medições da US foram realizadas até 24h após internação, 72h após e semanalmente até alta da UTIP. **RESULTADOS:** foram selecionados 73 pacientes. 69 realizaram duas avaliações, 53 três avaliações e 22 quatro avaliações ultrassonográficas. A mediana de idade foi 18 meses, sendo 46 (63%) <1 ano. O diagnóstico mais comum foi doenças respiratórias (68,5%). Houve mudança na espessura do BB no período de 24h-2sem (-0,115 cm $p=0,02$), 72h-2sem (-0,125 cm $p=0,009$) e 1sem-2sem (-0,137 cm $p=0,002$) e no QF de 24h-2sem (-0,25 cm $p=0,002$) e 72h-2sem (-0,21 cm $p=0,015$). A prevalência de atrofia muscular (diminuição >10% na espessura), foi 34,8% em pelo menos um grupo muscular entre 24h-72h; 35,8% entre 24h-1sem; e 45,5% entre 24h-2sem. **CONCLUSÃO:** a US permite avaliação da espessura muscular de BB e QF de crianças criticamente doentes, sendo importante no monitoramento muscular durante internação na UTIP. A prevalência de atrofia, especialmente de QF, ocorre precocemente. São necessários mais estudos para padronização no monitoramento muscular e melhor compreensão da perda muscular na UTIP, além de avaliar seu impacto a longo prazo.

Palavras-chave: ultrassonografia; espessura muscular; unidade de terapia intensiva; pediatria.

INTRODUÇÃO

O monitoramento de alterações musculoesqueléticas no paciente crítico é essencial para detectar precocemente a perda de massa muscular. Essa condição está frequentemente associada à fraqueza adquirida na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), influenciando na força muscular e na recuperação funcional destes pacientes (1). A quantificação do tamanho muscular pode, portanto, identificar pacientes em risco de desenvolver fraqueza adquirida na UTI e auxiliar na orientação de intervenções para prevenir atrofia e fraqueza muscular (2).

Assim como observado na população adulta, a atrofia muscular em crianças criticamente doentes pode influenciar na progressão da doença e na capacidade funcional (3). Contudo, permanece pouco estudada, sendo escassos os métodos validados e objetivos para triagem e avaliação da perda de massa muscular em crianças criticamente doentes (4). Embora os métodos de imagem, como ressonância magnética e tomografia computadorizada sejam precisos para avaliar alterações musculoesqueléticas, o uso destas técnicas para rastrear alterações longitudinais é impraticável no ambiente da UTIP (5). Desta forma, a ultrassonografia surgiu como um método alternativo e promissor por ser uma ferramenta clinicamente útil para monitoramento muscular à beira do leito em pacientes de UTI (2).

Estudos utilizando ultrassonografia (US) para medição da espessura do músculo quadríceps femoral em adultos têm demonstrado boa sensibilidade para detectar atrofia muscular e boa confiabilidade intra e interobservador (2,6). Cabe ressaltar, no entanto, que esse método ainda não é validado em crianças gravemente enfermas, pois há poucos estudos sobre o assunto e estes incluem um número limitado de participantes (3,4,7,8). Recentemente, Valla et al. utilizaram a ultrassonografia para medir o quadríceps femoral em crianças gravemente doentes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI) e identificaram 59% dos pacientes com diminuição de 10% na espessura dentro de cinco dias de intubação endotraqueal (3). De modo similar, Johnson et al. avaliaram a incidência, a severidade e a atrofia muscular de crianças críticas através de alterações na espessura de três grupos musculares utilizando US, identificando atrofia (perda >10%) em ao menos um grupo muscular em 83% dos participantes (9). Uma avaliação abrangente da perda de massa muscular e a identificação de potenciais fatores de risco durante a doença crítica pediátrica, entretanto, continua sendo uma temática pouco explorada.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a espessura muscular do bíceps braquial/braquial e quadríceps femoral, através da US seriada de crianças criticamente doentes

em ventilação mecânica ao longo do tempo de internação na UTIP. Secundariamente, avaliar a prevalência de atrofia muscular e sua associação em diferentes condições clínicas.

MÉTODOS

Desenho do Estudo

Estudo longitudinal prospectivo.

População

Os participantes foram selecionados no período de dezembro de 2021 a outubro de 2022, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de um hospital universitário terciário do Sul do Brasil. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos; com idade de um mês a 12 anos incompletos; acompanhados dos pais ou responsáveis legais e que estivessem em ventilação mecânica invasiva (VMI) por pelo menos 24 horas. Foram excluídos os pacientes dependentes de tecnologia ventilatória previamente à internação na UTIP; readmitidos na UTIP em período < 24 horas após a alta; aqueles com trauma em um dos membros a serem avaliados, ou outras anormalidades anatômicas que impossibilitassem uma avaliação muscular adequada; crianças diagnosticados com doença neuromuscular, paralisia cerebral, acidente vascular cerebral ou qualquer outra doença neurológica e/ou genética que cursasse com fraqueza muscular e/ou alteração do tônus muscular.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (2021-0119). Após a aprovação, a seleção da população do estudo foi iniciada através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pais e/ou responsáveis pelos participantes, conforme Resolução 466/12, que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

Variáveis em estudo

As características clínicas e demográficas dos pacientes foram coletadas a partir do acesso ao prontuário eletrônico do paciente e armazenados no software *Research Electronic Data Capture* (RedCap), incluindo: sexo, idade, diagnóstico primário, data da internação, data de internação na UTIP, data de intubação, data da alta da UTIP e alta hospitalar, tempo de ventilação mecânica, presença de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), realização de cirurgia, uso de sedativos e analgesia, uso de bloqueadores neuromusculares, uso de drogas vasoativas, uso de glicocorticoides e hiperglicemia.

Protocolo de medição com ultrassonografia

A medida da espessura muscular foi realizada utilizando o aparelho de ultrassom portátil InnoSight (© Koninklijke Philips N.V., Holanda) com uma sonda linear de 4-12MHz, mantendo os parâmetros de imagem, como compensação de ganho de tempo, foco e profundidade para todas as avaliações. As medições da ultrassonografia foram realizadas em até 24 horas (24h) após internação na UTIP, 72 horas (72h) após a internação e semanalmente até a alta da UTIP, limitando em até um mês de internação no caso de pacientes que excedessem este período. As medidas foram realizadas por uma equipe de fisioterapeutas previamente treinada por um radiologista experiente, no período da manhã e tarde.

A espessura foi medida em membro superior no bíceps braquial/braquial e em membro inferior no quadríceps femoral (reto femoral e vasto intermédio) de cada participante, preferencialmente à direita. Na impossibilidade dos membros superiores e inferiores direitos devido à alguma estrutura subjacente como, acesso venoso periférico ou fixador externo, o lado contralateral foi avaliado. A musculatura foi avaliada com o paciente em decúbito dorsal, com braços e pernas estendidos e musculatura relaxada. O membro superior foi supinado, e o membro inferior foi posicionado com o joelho estendido e o tornozelo em posição neutra.

Para reprodutibilidade foram realizadas marcações com caneta permanente no local onde o transdutor foi colocado na pele, sendo utilizados pontos ósseos de referência: bíceps braquial/braquial - 2/3 do acrômio até à prega antecubital; quadríceps femoral -1/2 da espinha ilíaca ântero-superior até a borda superior da patela. Ao realizar a avaliação, o transdutor foi colocado perpendicularmente à pele com uma quantidade generosa de gel de contato, sempre com o mínimo de pressão para evitar a compressão muscular. Nosso objetivo foi executar uma avaliação simples e rápida que, na prática clínica, permitiria a um profissional treinado da UTIP obter medições confiáveis sem interferir na rotina de cuidados da unidade. O coeficiente de correlação intraclasse para reprodutibilidade intra avaliador e inter-avaliador foi >0,81(muito bom) para bíceps e quadríceps, conforme avaliação prévia de nosso grupo e de outros estudos, mostrando que a US seriada pode avaliar com confiabilidade a espessura muscular de crianças.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS *Statistics* 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY), considerando um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. As variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos e percentuais, enquanto as variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana (percentis 25-75) de acordo com a distribuição dos dados. A normalidade dos dados foi verificada através dos testes Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk.

O modelo de Estimação de Equações Generalizadas (*Generalized Estimating Equations* – GEE) foi utilizado para comparar as medidas de espessura muscular obtidas em diferentes momentos (24h, 72h, uma semana de internação e duas semanas de internação), utilizando distribuição binomial para variáveis categóricas dicotômicas e distribuição normal para variáveis contínuas. A definição de atrofia muscular foi estimada como sendo $>10\%$ de diminuição na espessura muscular. Escolhemos esse ponto de corte porque, em estudos anteriores, adultos gravemente doentes perderam aproximadamente 10% de sua massa muscular em uma semana de hospitalização (10,11). Portanto, examinamos adicionalmente a presença ou ausência de atrofia em cada grupo muscular como uma variável de resultado dicotômica.

RESULTADOS

Durante o período de coleta de dados, foram selecionados 76 pacientes. Três pacientes receberam diagnóstico neurológico após a internação e foram considerados perdas das análises finais. Pelo menos dois exames de US de cada grupo muscular (bíceps braquial/braquial e quadríceps femoral) foram realizados em 69 (94,5%) participantes. Os pacientes que não realizaram duas avaliações por grupo muscular, foi devido à colocação de acesso venoso periférico (AVP) que impediu a realização da US no local demarcado. Ao final do estudo, 69 pacientes realizaram duas avaliações com US, 53 pacientes realizaram três avaliações e 22 realizaram quatro avaliações ultrassonográficas.

A mediana de idade foi de 18 meses, sendo 46 (63%) menores de 1 ano de idade. O diagnóstico primário mais comum foi associado a doenças do sistema respiratório (68,5%) seguido das doenças oncológicas (13,7%). As características clínicas e demográficas dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

A espessura média do bíceps braquial/braquial foi de 1,18 cm; 1,19 cm; 1,20 cm; e 1,06 cm no período de 24 horas, 72 horas, uma semana e duas semanas após internação na UTIP, respectivamente. Já a espessura média do quadríceps femoral foi de 1,90 cm; 1,86 cm; 1,80 cm e 1,64 cm, respectivamente. Ao compararmos as médias obtidas nos períodos avaliados, com relação ao bíceps braquial/braquial verificamos uma mudança significativa no período de 24h-2sem (-0,115 cm $p=0,02$), de 72h-2sem (-0,125 cm $p=0,009$) e de 1sem-2sem para duas semanas (-0,137 cm $p=0,002$). Já com relação ao quadríceps femoral ocorreu mudança significativa no período de 24h-2sem (-0,25 cm $p=0,002$) e de 72h-2sem (-0,21 cm $p=0,015$). A Figura 1 apresenta as médias obtidas nos dois grupos musculares avaliados nos diferentes momentos.

A análise de variação (delta) da espessura muscular ao longo do tempo encontra-se na Tabela 2. Houve um aumento na espessura do bíceps no período de 24h-72h e de 24h-1sem. Após esse período houve uma diminuição na espessura, no entanto, esses valores não foram significativos. Quanto ao quadríceps, houve uma diminuição da espessura em todos os períodos avaliados, contudo, sem significância estatística.

Na definição de atrofia muscular (redução $>10\%$ na espessura muscular), 34,8% (24/69) das crianças apresentaram atrofia em pelo menos um grupo muscular entre 24h-72h; 35,8% (19/53) entre 24h-1sem; e 45,5% (10/22) entre 24h-2sem. A Figura 2 apresenta a ocorrência de atrofia muscular nos grupos musculares avaliados nos diferentes momentos.

Verificamos a prevalência de atrofia de acordo com o diagnóstico primário, considerando um grupo de pacientes com diagnóstico de doenças do sistema respiratório e agrupando os demais, devido à maior prevalência de pacientes com diagnóstico respiratório (68,5%) na amostra. No grupo respiratório, ocorreu atrofia de bíceps braquial/braquial em 14,6% (7/48), 11,1% (4/36) e 20% (3/15) dos pacientes no período de 24h-72h, 24h-1sem e 24h-2sem, respectivamente. Já no grupo de outros diagnósticos, a prevalência de atrofia de bíceps braquial/braquial foi de 28,6%, (6/21), 35,6% (6/17) e 57,1% (4/7) nos períodos avaliados. Quanto a prevalência de atrofia de quadríceps femoral, observamos no grupo respiratório uma prevalência de 22,4% (11/49), 30,6% (11/36) e 46,7% (7/15) no período de 24h-72h, 24h-1sem e 24h-2sem, respectivamente. No grupo de outros diagnósticos, ocorreu atrofia de quadríceps em 40,9% (9/22), 41,2% (7/17) e 57,1% (4/7) dos pacientes nos períodos avaliados. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos.

Foram realizadas análises de subgrupos quanto a idade (<1 ano) e a presença de ADN, conforme diagnóstico em prontuário. Não foram observadas diferenças estatisticamente

significativas ao analisarmos a ocorrência de atrofia muscular ao longo do período avaliado nos diferentes grupos.

DISCUSSÃO

Neste estudo observamos que as crianças criticamente doentes apresentam perda da espessura muscular, especialmente durante a segunda semana de internação na UTIP, tanto em bíceps braquial/braquial quanto em quadríceps femoral. Adicionalmente, apresentam atrofia muscular de início rápido e prolongado, ocorrendo entre dois a 14 dias após internação na UTIP. Embora esses achados levantem considerações importantes sobre a perda de massa muscular em crianças gravemente doentes, eles também destacam a importância que a avaliação com US pode desempenhar na UTIP.

Em adultos, o uso da US vem ganhando força como uma ferramenta para avaliar mudanças na musculatura periférica durante a doença crítica (12,13). Atualmente, o quadríceps femoral é o grupo muscular mais estudado para esse tipo de avaliação (14), medido pela área de secção transversa e/ou espessura muscular, sendo este último o método mais relatado na literatura (2). Estudos demonstraram que a US é uma ferramenta capaz de detectar alterações qualitativas e quantitativas na musculatura (13,15) com excelente confiabilidade intra e interavaliadores, no entanto, ainda não existe um protocolo operacional padrão para essa medida, o que limita a divulgação da técnica (12,15). Além disso, em crianças gravemente doentes, as evidências sugerindo o uso da US na detecção da perda de massa muscular ainda são limitadas (3,7,16).

Os participantes do nosso estudo apresentaram diminuição da espessura muscular de bíceps braquial/braquial (-2,6%) após duas semanas de internação e de quadríceps femoral após 72h, uma semana e duas semanas de internação (-1,43%; - 2,48% e -6,99% respectivamente), no entanto, tais achados não apresentaram diferença estatística significativa. Os poucos estudos prévios realizados em crianças relatam diminuição de 9,8% e 8,6% entre 5–6 dias (3,7) e cerca de 13% em sete dias de internação (16). Em contrapartida, outra investigação recente realizada por Jain et al. verificou alterações na espessura muscular do quadríceps femoral de crianças com doença crítica, no entanto, não encontraram alterações significativas ao final de sete dias de internação (17).

Tais resultados sugerem que a perda de massa muscular pode ocorrer precocemente em crianças durante doenças críticas, porém, diferentes fatores podem influenciar variações nos resultados, tais como, nível ou protocolo de sedação aplicado e técnica utilizada. O nível de

sedação aplicado pode contribuir, pois a contração muscular levaria a alterações na medida de espessura muscular. Em nosso estudo, procuramos realizar as medições em momentos de relaxamento, no entanto, alguns pacientes não estavam completamente sedados, podendo realizar pequenas movimentações durante a avaliação. Diferenças quanto a técnica utilizada para avaliação também podem interferir, já que alguns estudos relatam técnica de compressão máxima na sonda durante a aquisição de imagens (16), enquanto que em nossa investigação utilizamos a técnica de compressão mínima, afim de minimizar a compressão muscular.

Nosso estudo encontrou achados semelhantes à literatura em adultos e crianças sobre a prevalência de atrofia muscular utilizando a US. Neste estudo, 34,8% dos pacientes apresentaram atrofia em ao menos um grupo muscular em até 72h de internação na UTIP, chegando a 45,5% ao final de duas semanas. Em adultos gravemente doentes Parry et al. também encontraram diminuição (30%) da espessura do quadríceps (18), enquanto Puthuchearry et al. verificaram que a área transversal do reto femoral diminuiu cerca de 13% no sétimo dia de internação na UTI e continuou a diminuir no décimo dia (-17,7%) (13). Na população pediátrica, Johnson et al. verificaram ocorrência de atrofia (perda >10% na espessura) de bíceps, quadríceps e tibial de crianças com doença crítica. Ao final de ao menos cinco dias de internação na UTIP, 83% (25/30) das crianças apresentaram atrofia em um grupo muscular avaliado e 47% (14/30) em dois grupos musculares (7). De mesmo modo, De Figueiredo et al. relataram atrofia de quadríceps femoral em 58,2% das crianças entre 28 dias a <14 anos até o sétimo dia de internação (16).

Nos grupos musculares avaliados, a atrofia muscular não pareceu depender da idade, já que não foram observadas diferenças significativas entre crianças menores ou maiores de um ano, tanto para o bíceps braquial/braquial quanto para o quadríceps femoral. Embora a US possa ser menos propensa a detectar a perda muscular dos membros em crianças pequenas devido ao menor tamanho muscular, tanto crianças com menos de um ano como as maiores, perderam massa muscular nos membros superiores e inferiores. Diferentemente do observado no nosso estudo, a idade tem sido apontada como um fator potencial para desenvolvimento de atrofia muscular e fraqueza adquirida na UTIP.

Johnson et al. observaram que com o aumento da idade e ser maior de um ano esteve associado a uma maior diminuição na espessura do quadríceps e tibial (7). Banwell et al. observaram que 11/14 pacientes com fraqueza muscular em sua coorte tinham mais de 10 anos de idade, e nenhum tinha menos de 18 meses (19). Uma possível explicação é que as crianças mais velhas, ao contrário das menores de um ano, suportam peso nos membros inferiores e que

o posicionamento em supina durante o uso de VMI pode diminuir repentinamente as cargas musculares dos membros inferiores em crianças mais velhas, mas não em lactentes.

Destacamos que a atrofia muscular não é sinônimo de fraqueza muscular, como demonstrado pela maior incidência de fraqueza adquirida na UTI em adultos (3,20). O grau de alteração da espessura muscular ao longo da internação na UTIP pode ser estimado de maneira fácil e confiável através da medição por US, permitindo a detecção precoce e monitoramento de perda de massa muscular durante a permanência no ambiente crítico. No entanto, a fraqueza adquirida na UTIP se trata de uma doença neuromuscular cuja avaliação deve englobar medidas de perda de força muscular e função muscular, bem como de suas consequências na funcionalidade a curto e longo prazo na criança com doença crítica (3). Isso permitirá uma investigação mais aprofundada da correlação entre o reconhecimento ultrassonográfico precoce da perda de massa muscular durante a internação na UTIP e seu resultado funcional em longo prazo. Além disso, também será possível investigar como demais fatores, como nutrição e reabilitação precoce, podem minimizar a perda de massa muscular e suas consequências.

Nosso estudo possui algumas limitações. Primeiramente, foi realizado apenas em um único centro e envolveu um número restrito de participantes, o que pode dificultar a generalização para outros centros e pode interferir na interpretação dos resultados. Em segundo lugar, alguns pacientes não estavam completamente sedados, se movimentando durante a avaliação. A contração muscular com o movimento ou uma alteração no nível de consciência do paciente pode alterar a espessura medida, embora os examinadores tenham sido treinados para realizar as medidas durante os períodos de relaxamento em pacientes acordados e em movimento. Por fim, excluímos crianças com diagnóstico de doenças neuromusculares ou distúrbios neurológicos associados à fraqueza muscular ou hipotonia, portanto, nossos resultados não são aplicáveis a essa população. Por fim, nosso estudo foi desenhado para investigar a perda de massa muscular em crianças gravemente doentes. A falta de seguimento a longo prazo impede a caracterização de déficits funcionais e/ou recuperação após a doença crítica, desfecho importante a ser investigado em estudos observacionais ou intervencionais maiores, a fim de correlacionar a atrofia muscular com resultados a longo prazo.

CONCLUSÕES

A US permite a avaliação da espessura muscular de bíceps braquial/braquial e quadríceps femoral de crianças criticamente doentes, desempenhando um importante papel no monitoramento muscular desses pacientes durante o período de internação na UTIP. A prevalência de atrofia muscular nas crianças criticamente doentes foi de 31,8% em bíceps

braquial e 50% em quadríceps femoral ao final de duas semanas de internação na UTIP, independentemente de sua idade e diagnóstico. Além disso, estes achados dão ímpeto para que mais pesquisas sejam realizadas afim de se obter uma melhor compreensão da perda muscular na UTIP e avaliar seu impacto nos resultados funcionais a longo prazo.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes em UTIP

Características	N = 73
Idade (meses)	18 (2-25)
Gênero	
Masculino	44 (60.3)
Diagnóstico	
Respiratório	50 (68.5)
Oncológico	10 (13.7)
Gastrointestinal/Hepático	8 (11.0)
Metabólico	2 (2.7)
Síndrome Genética	2 (2.7)
Outros	1 (1.4)
Óbito	8 (11.0)
Cirúrgico, sim	23 (31.5)
ADNPM, sim	13 (17.8)
Uso de bloqueadores neuromusculares, sim	69 (94.5)
Uso de vasopressores, sim	47 (64.4)
Uso de glicorticoides, sim	34 (46.6)
Hiperglicemia, sim	8 (11.0)
Falha de extubação, sim	9 (12.3)
Dias de VMI	5 (3-7.5)
Tempo de internação na UTIP (dias)	8 (5-13)
Tempo de internação total (dias)	19.5 (12.7-33)

*UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; ADNMP: atraso de desenvolvimento neuropsicomotor; VMI: ventilação mecânica invasiva. Os dados foram expressos em mediana (interquartil 25 - 75%) ou n (%).

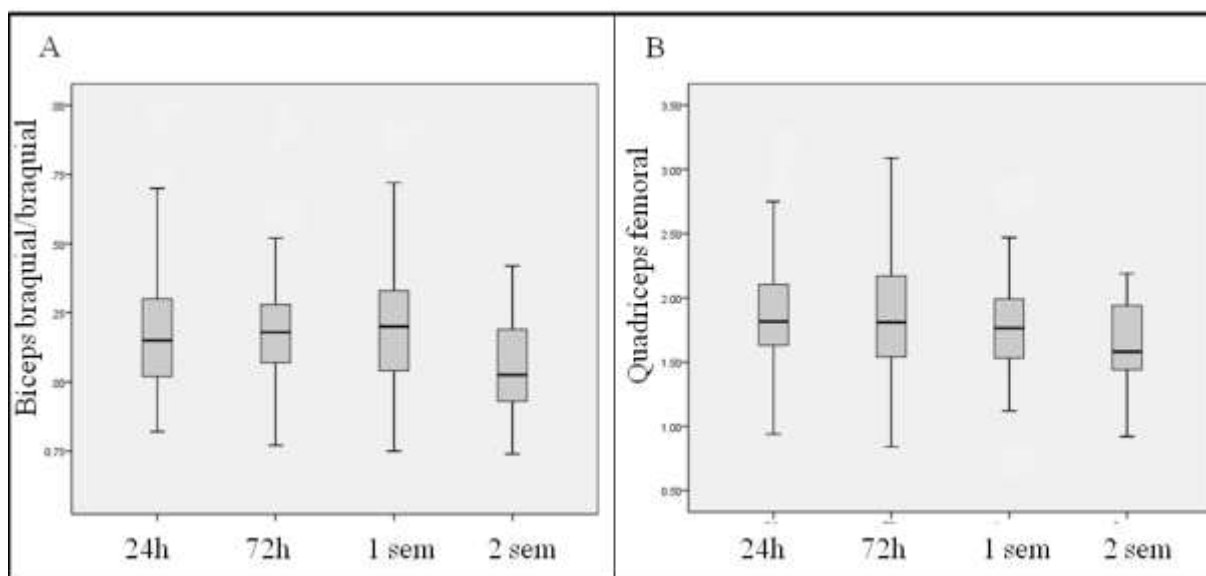


Fig 1. Médias (em cm) da espessura do bíceps braquial/braquial (A) e quadríceps femoral (B), nos diferentes momentos avaliados

Tabela 2. Variação da espessura muscular ao longo da internação na UTIP

Bíceps					Quadríceps			
	n	IC95%	Δ	p	n	IC95%	Δ	p
24h-72h	69	-1,33% a 4,06%	+ 1,36%	1,00	69	-4,83% a 1,96%	- 1,43%	0,84
24h-1sem	53	-1,20% a 6,87%	+ 2,83%	0,57	53	-6,88% a 1,91%	- 2,48%	0,78
24h-2sem	22	-8,83% a 3,6%	- 2,6%	0,38	22	-12,19% a -1,17%	- 6,99%	0,10
72h-2sem	22	-9,08% a 2,77%	- 3,15%	0,28	22	-10,64% a 5,63%	- 2,5%	0,34

h: horas; sem: semana; Δ = delta: variação da espessura muscular ao longo do tempo em %;
 IC95%: intervalo de confiança de 95%.

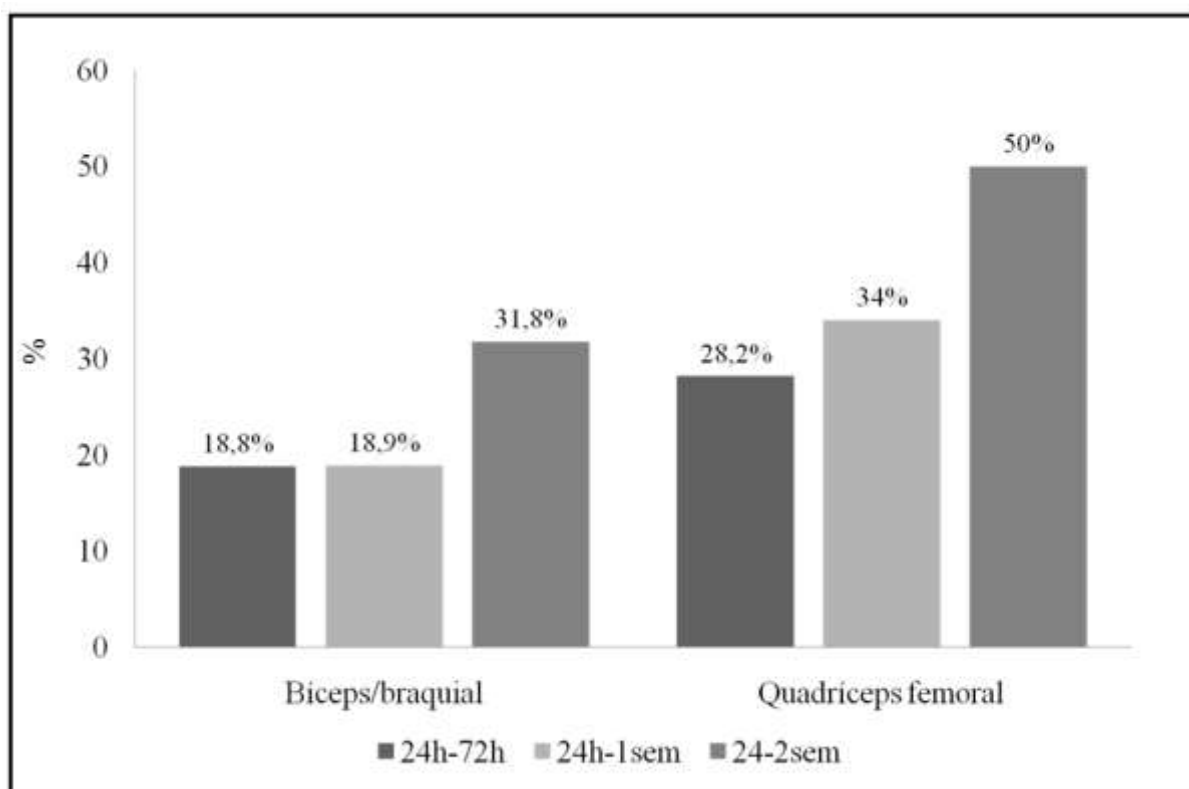


Fig 2. Prevalência de pacientes que apresentaram atrofia muscular (>10% de perda da espessura).

REFERÊNCIAS

1. Batt J, Mathur S, Katzberg HD. Mechanism of ICU-acquired weakness: muscle contractility in critical illness. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2017. p. 584–6.
2. Weinel LM, Summers MJ, Chapple LA. Ultrasonography to measure quadriceps muscle in critically ill patients: A literature review of reported methodologies. *Anaesth Intensive Care*. 2019;47(5):423–34.
3. Valla F v., Young DK, Rabilloud M, Periasami U, John M, Baudin F, et al. Thigh ultrasound monitoring identifies decreases in quadriceps femoris thickness as a frequent observation in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017;18(8):e339–47.
4. Fizez T, Hendrickx A, van Herpe T, Vlasselaers D, Desmet L, van den Berghe G, et al. An Analysis of Reliability and Accuracy of Muscle Thickness Ultrasonography in Critically Ill Children and Adults. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;40(7):944–9.
5. Hoffmann RM, Ariagno KA, Pham I v., Barnewolt CE, Jarrett DY, Mehta NM, et al. Ultrasound Assessment of Quadriceps Femoris Muscle Thickness in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(10):889–97.
6. Pardo E, el Behi H, Boizeau P, Verdonk F, Alberti C, Lescot T. Reliability of ultrasound measurements of quadriceps muscle thickness in critically ill patients. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):1–8.
7. Johnson RW, Ng KWP, Dietz AR, Hartman ME, Baty JD, Hasan N, et al. Muscle atrophy in mechanically-ventilated critically ill children. *PLoS One*. 2018 Dec 1;13(12).
8. Ng KWP, Dietz AR, Johnson R, Shoykhet M, Zaidman CM. Reliability of bedside ultrasound of limb and diaphragm muscle thickness in critically ill children. *Muscle Nerve*. 2019;59(1):88–94.
9. Johnson RW, Ng KWP, Dietz AR, Hartman ME, Baty JD, Hasan N, et al. Muscle atrophy in mechanically-ventilated critically ill children. *PLoS One*. 2018;13(12):1–16.
10. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: Ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. 2008 Mar;40(3):185–9.

11. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaos K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: A randomized study. *Crit Care*. 2009 Oct 8;13(5).
12. Connolly B, Macbean V, Crowley C, Lunt A, Moxham J, Rafferty GF, et al. Ultrasound for the assessment of peripheral skeletal muscle architecture in critical illness: A systematic review. Vol. 43, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 897–905.
13. Puthuchery ZA, Phadke R, Rawal J, McPhail MJW, Sidhu PS, Rowleron A, et al. Qualitative ultrasound in acute critical illness muscle wasting. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1603–11.
14. Ong C, Lee JH, Leow MKS, Puthuchery ZA. Skeletal Muscle Ultrasonography in Nutrition and Functional Outcome Assessment of Critically Ill Children: Experience and Insights from Pediatric Disease and Adult Critical Care Studies. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017;41(7):1091–9.
15. Mourtzakis M, Parry S, Connolly B, Puthuchery Z. Skeletal muscle ultrasound in critical care: A tool in need of translation. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(10):1495–503.
16. de Figueiredo RS, Nogueira RJN, Springer AMM, Melro EC, Campos NB, Batalha RE, et al. Sarcopenia in critically ill children: A bedside assessment using point-of-care ultrasound and anthropometry. *Clinical Nutrition*. 2021;40(8):4871–7.
17. Jain A, Sankar J, Kabra SK, Jat KR, Jana M, Lodha R. Evaluation of Changes in Quadriceps Femoris Muscle in Critically Ill Children Using Ultrasonography. *Indian J Pediatr*. 2022;
18. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care* [Internet]. 2015;30(5):1151.e9-1151.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.024>
19. banwell2003.
20. Field-Ridley A, Dharmar M, Steinhorn D, McDonald C, Marcin JP. ICU-Acquired Weakness Is Associated With Differences in Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(1):53–7.

ANEXO A

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE ULTRASSONOGRAFICA DA ESPESSURA MUSCULAR DO DOENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO

Pesquisador: Camila Wohlgemuth Schaan

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46901521.7.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.765.543

Apresentação do Projeto:

Introdução: a internação em unidade de terapia intensiva (UTI) cursa com diversas complicações, dentre as quais a fraqueza muscular. A atrofia muscular em crianças gravemente enfermas associa-se à maior permanência hospitalar, influenciando na progressão da doença e na recuperação funcional, o entanto, sua identificação no contexto agudo ainda é um desafio. **Objetivos:** analisar a espessura muscular através de imagens de ultrassonografia de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Metodologia:** estudo observacional longitudinal prospectivo, desenvolvido na UTIP do HCPA, incluindo crianças entre um mês a 12 anos incompletos, acompanhados por um dos pais ou responsável legal, em uso de ventilação mecânica por um período mínimo de 24 horas. Serão realizadas ultrassonografias do biceps braquial e quadríceps femoral, além de avaliação de funcionalidade utilizando a Functional Status Scale (FSS -Brasil). O projeto será cadastrado na Plataforma Brasil e passará por avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA). Os dados com distribuição simétrica serão avaliados através do ANOVA e os assimétricos pelo Teste de Friedman. As correlações de dados paramétricos serão realizadas por meio do Coeficiente de Correlação de Pearson e de dados não paramétricos pelo Teste de Correlação de Spearman. Será adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 91.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.765.543

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Analisar a espessura muscular através de imagens de ultrassonografia de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Objetivos Específicos:

- Avaliar a mudança na espessura muscular durante internação na UTIP;
- Verificar associação entre a espessura muscular e funcionalidade após internação na UTIP, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar;
- Verificar associação entre a espessura muscular e alterações em marcadores de dano oxidativo (espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico plasmático e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) e marcadores inflamatórios (citocinas pró-inflamatórias: interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa; citocina anti-inflamatória interleucina 10; leptina).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: risco de quebra de confidencialidade. Para diminuir os riscos de quebra de confidencialidade, será feito um banco de dados sem identificação. Cada número de prontuário será convertido em um número de protocolo de pesquisa. Os dados referentes a conversão serão mantidos em outro banco de dados, sob posse única do pesquisador principal. Os dados de prontuário dos participantes serão coletados diretamente no sistema informatizado de acesso aos prontuários nas dependências do HCPA.

Benefícios: a participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Ver pendências.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-003
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: ocp@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.705.543

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Estudo observacional longitudinal prospectivo.

Local do estudo

O estudo será desenvolvido na UTIP do HCPA.

Aspectos Éticos

O projeto será cadastrado na Plataforma Brasil e passará por avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA). Após aprovação no CEP/HCPA será iniciada a seleção da população do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pais e/ou responsáveis de todos os participantes do estudo, conforme resolução 466/12, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

Seleção de pacientes

- Critérios de Inclusão: crianças entre um mês a 12 anos incompletos, acompanhados por um dos pais ou responsável legal; em uso de ventilação mecânica por um período mínimo de 24 horas.

- Critérios de Exclusão: indivíduos dependentes de tecnologia ventilatória previamente à internação na UTIP; indivíduos readmitidos na UTIP em um período < 24 horas após alta; diagnóstico de doença neuromuscular, paralisia cerebral, acidente vascular encefálico ou qualquer outro diagnóstico neurológico e/ou genético que a doença curse com fraqueza muscular e/ou alteração de tônus muscular.

Cálculo Amostral

A partir de um estudo piloto realizado inicialmente com dez pacientes, será feita uma análise preliminar para cálculo de tamanho amostral.

Logística e variáveis do estudo

Protocolo de medição por ultrassonografia

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 91.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7840

Fax: (51)3359-7840

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.705.543

As ultrassonografias serão realizadas com aparelho portátil de imagens de ultrassom Sonosite M-turbo (FUJIFILM Sonosite, WA, USA) com uma sonda linear de 6-13MHz. O protocolo de medição por ultrassom irá examinar dois músculos, sempre que possível, para cada criança: bíceps braquial e quadríceps femoral. Caso o membro superior e inferior direito não possa ser visualizado, devido a alguma estrutura subjacente (por exemplo, acesso venoso periférico, fixador externo), o lado contralateral será avaliado. Os músculos serão avaliados em decúbito dorsal, mantendo os braços e as pernas estendidos com músculos relaxados. O membro superior será supinado e o membro inferior com joelhos estendidos e tornozelos colocados em posição neutra. Imagens ultrassonográficas transversais dos músculos dos membros serão obtidas em localizações anatômicas correspondentes ao diâmetro máximo no ventre muscular e a distância dos pontos ósseos registrados para referência futura: bíceps braquial: 2/3 do acrômio até a prega antecubital; quadríceps femoral: 1/2 da espinha ilíaca ântero-superior até a borda superior da patela. Caneta cirúrgica será utilizada para marcar o local da colocação do transdutor na pele. O transdutor será colocado perpendicularmente à pele com uma quantidade generosa de gel de contato, e pressão mínima do transdutor será exercida sobre a pele para garantir a não compressão do músculo. As medidas serão realizadas sempre pela manhã, entre as 8 e 12 horas, sendo obtidas nos seguintes momentos: até as 24 horas do primeiro dia de internação, após 72 horas e semanalmente até a alta da UTIP, desde que não ultrapasse um período maior do que 28 dias de internação na unidade.

Primeiramente, um ultrassonografista experiente (treinador) irá capacitar os ultrassonografistas novatos participantes do estudo, realizando as medidas ultrassonográficas à beira do leito em 10 pacientes. O treinador avaliará a competência dos novatos durante o treinamento, verificando se todos os avaliadores obterão competência na medição da espessura muscular.

Cada examinador realizará três medições consecutivas utilizando o ultrassom em um único plano no local anatômico marcado. Durante o treinamento, o local de colocação do transdutor ao longo do membro será demarcado por um único examinador, ao invés de medido independentemente, a fim de proporcionar maior confiabilidade entre examinadores. Assim, para todas as medições, será demarcado e mensurado um único local em cada membro avaliado a fim de permitir as mensurações do examinador subsequente. A marcação inicial será realizada pelo primeiro

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cesp@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.702.543

examinador, independentemente de ser o ultrassonografista experiente ou novato. Entre as medições, os indivíduos serão autorizados a mover-se ou reposicionar-se, caso necessário. Todas as imagens serão obtidas no momento que o paciente estiver relaxado ao máximo, independentemente do nível de consciência.

Os dados obtidos serão apenas para fins de treinamento e não serão incluídos no estudo.

Análise intraobservador

Para cada músculo, serão obtidas três medidas consecutivas da espessura muscular, em um único momento. Serão utilizadas a maior e a menor das três medidas realizadas para análise da variabilidade intraexaminadores.

Análise interobservador

Dois ultrassonografistas treinados para uso do equipamento realizarão três medições consecutivas de cada músculo, um após o outro. Será calculada a média das três medidas realizadas por cada examinador, analisando-se as diferenças obtidas entre os avaliadores.

Covariáveis clínicas

Características clínicas e demográficas serão registradas para todos os participantes, incluindo: sexo, idade (meses), peso na admissão e no momento das avaliações, valor energético total (Kcal/dia), índice de massa corporal (IMC), altura, diagnóstico, pontuação PIM-2, tempo de internação hospitalar e permanência na UTIP (dias), tempo em uso de ventilação mecânica (dias), falha na extubação (sim/não, número de falhas e motivo), uso e período de uso de glicocorticoides, bloqueadores neuromusculares (nenhum, dose única ou contínua), vasopressores/inotrópicos e hiperglicemia (glicose sérica > 200 mg/dL).

As medidas ultrassonográficas obtidas a cada avaliação e as informações clínicas e demográficas dos participantes serão transcritas em um modelo de ficha de coleta.

Avaliação de Biomarcadores

Serão obtidas amostras de sangue venoso dos participantes até as 24 horas do primeiro dia de

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: ocp@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.705.543

internação, após 72 horas e na alta UTIP. Será realizada punção antecubital utilizando-se sistema a vácuo, sendo coletados 10mL de sangue em tubo contendo heparina. As amostras serão coletadas pela equipe de enfermagem assistencial a partir de acesso venoso central ou cateter arterial já em uso pelo paciente. Após a coleta, os pesquisadores responsáveis irão contatar equipe de transporte disponibilizada pelo Laboratório de Imunologia Celular e Molecular da UFCSPA, que fará o deslocamento das amostras até o laboratório, onde serão armazenadas e realizadas as análises laboratoriais. A disponibilidade da equipe de laboratório condiciona-se as normativas estabelecidas pela UFCSPA em meio às restrições impostas devido a pandemia pela COVID-19.

Marcadores de dano oxidativo

Para a análise dos marcadores de espécies reativas de oxigênio (EROs), óxido nítrico plasmático e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) será utilizado plasma e eritrócitos.

Para determinação dos níveis de nitrito plasmático, serão adicionados 300 L de plasma a 600 L de etanol absoluto refrigerado (4°C). A mistura será vigorosamente agitada para que o etanol gelado precipite as proteínas presentes no plasma. Após a agitação, o plasma com etanol será mantido sob refrigeração a 0°C por 30 minutos e então, as amostras serão centrifugadas a 10000 rpm durante 5 minutos. Após, o sobrenadante será aliquoteado e congelado para posterior análise. A dosagem de óxido nítrico será realizada através do método de Miranda (2001) seguindo o Ensaio de Griess. Para isto, é necessária a montagem de dois reagentes distintos (Reagente A: 0,5 g de dicloridrato de naftiletenodiamina em 500 mL de água destilada; Reagente B: 5 g de sulfanilamida, 25 mL de ácido fosfórico), misturando-se reagentes A e B apenas no dia do ensaio. Uma solução padrão será criada através da adição de 2 mg de nitrito de sódio em 50 mL de água destilada 1,38 mL da solução estoque + 0,62 mL de água). Após, serão pipetados 100 L de amostra e solução de trabalho em poços correspondentes em uma placa de 96 poços, adicionados 100 L do reagente de Griess, incubados por 15 minutos e lidos em um espectrofotômetro a 550 nm.

Para determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico será realizado o teste MDA-TBARS conforme técnica descrita por Ohkawa; Ohishi; Yagi (1979). Serão pipetados 100 L de

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-003

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7840

Fax: (51)3359-7840

E-mail: cnp@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.765.543

plasma, branco e padrão em tubos de ensaio. Em cada tubo de ensaio será adicionado 1mL de reagente de cor TBA-TCA-HCl (TBA: 0,375%, TCA: 15%, HCl: 0,25 N). As amostras serão submetidas a aquecimento em banho-maria, sob temperatura controlada (100o C), durante 30 minutos e, em seguida, submetidas ao resfriamento, em banho de gelo, por 5 minutos e, finalmente, centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm (1358,57 g). Após, serão pipetados 200 L do sobrenadante em placa de 96 poços, e lidos em espectrofotômetro a 535 nm.

Marcadores inflamatórios

Para análise dos marcadores inflamatórios será utilizado soro como amostra biológica. A técnica será de ensaio imunoenzimático ELISA, onde serão avaliadas as concentrações de citocinas pró-inflamatórias: interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa); e citocina anti-inflamatória interleucina 10 (IL-10). O protocolo do ensaio seguirá a recomendação do fabricante (Mini ELISA Development Kit, 900-M21, PeproTech Inc, USA).

Avaliação de Funcionalidade

Para a avaliação da funcionalidade será utilizada a FSS-Brasil, validada para a população pediátrica brasileira (PEREIRA; SCHAAAN; FERRARI, 2017; POLLACK et al., 2009) aplicada à beira do leito em todos os participantes do estudo. Os participantes serão avaliados até as 24 horas do primeiro dia de internação, após 72 horas, na alta da UTIP e na alta hospitalar, sempre pelo mesmo avaliador, treinado para aplicação. Através de uma conversa com os pais ou responsáveis, também será estabelecida a FSS-Brasil pré-hospitalização, a fim de obter-se uma medida global de funcionalidade prévia por meio de dados retrospectivos pré-internação, conforme estudo realizado por Pollack e colaboradores.

A escala é composta por seis domínios, incluindo: estado mental, sensorio, comunicação, função motora, alimentação e função respiratória, sendo cada um destes categorizado de normal (1) a disfunção muito severa (5) (POLLACK et al., 2009). A partir da soma dos valores obtidos nesta categorização, se estabelece uma pontuação da FSS global, variando de seis a 30 e classificada em: 6 - 7, função adequada; 8 - 9, disfunção leve; 10 - 15, disfunção moderada; 16 - 21, disfunção severa; >21, disfunção muito severa (Pollack, 2009).

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.703.543

Análise de dados

Para as variáveis qualitativas, serão descritas as frequências absoluta e relativa. Para as variáveis quantitativas, será realizado cálculo da média e desvio padrão para dados com distribuição simétrica, e mediana e intervalo interquartil para dados com distribuição assimétrica. A normalidade dos dados será avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição simétrica serão avaliados através do ANOVA e os assimétricos pelo Teste de Friedman. As correlações de dados paramétricos serão realizadas por meio do Coeficiente de Correlação de Pearson e de dados não paramétricos pelo Teste de Correlação de Spearman. Para a análise estatística dos dados obtidos será utilizado o software Statistical Package for Social Science (SPSS) v.21.0 para Windows, adotando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE apresentado para os responsáveis.

Ver pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresenta as seguintes pendências:

1. Está colocado no projeto que os riscos são apenas de quebra de confidencialidade, porém o estudo envolve aplicação de ultrassom e coleta de sangue que podem envolver desconforto e riscos físicos, especialmente considerando que não está previsto nos critérios de seleção gravidade ou instabilidade dos pacientes. Revisar e padronizar os riscos apontados no projeto, TCLE e Plataforma Brasil;
2. A forma de recrutamento dos pacientes não está clara como será feita e quem fará o convite aos responsáveis. Sugerimos considerar outros critérios de inclusão e exclusão quanto à gravidade e instabilidade dos pacientes, conforme mencionado também no comentário anterior;
3. Adicionar a UFCSPA como centro do estudo, uma vez que envolve coleta, armazenamento e transporte de material biológico para outra instituição.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-003
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cap@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.765.543

4. No projeto é informado que será realizado cálculo de tamanho amostral através de um piloto com 10 participantes, no entanto, no cadastro da Plataforma Brasil são informados 50 participantes. Ainda, é informado também no projeto que 10 pacientes serão utilizados para treinar os avaliadores, sem utilização dos dados. Esclarecer se são os mesmos 10, se serão coletadas as variáveis do estudo e se aplica-se o mesmo TCLE. Revisar e readequar as informações.

5. Com relação ao acesso aos dados e informações, lembramos que em setembro de 2020 foi publicada a Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018), que dispõe sobre o tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis. Portanto, deverão constar no projeto informações sobre os seguintes quesitos:

- a) Forma de acesso aos dados (ex.: contato direto com o participante da pesquisa; consulta direta ao prontuário; solicitação de query; consulta a banco de dados pré-existente, etc.)
- b) No caso de solicitação de query, detalhar os campos do prontuário a ser consultados:
 - filtros - informações para selecionar os pacientes (diagnóstico, algum tipo de exame, teste positivo, internação em determinada unidade, atendimento em tal período)
 - colunas - variáveis previstas para serem extraídas do prontuário (se os pesquisadores desejarem consultar o prontuário diretamente, a única coluna será o número de prontuário).
- c) A forma de armazenamento dos dados
 - Tipo de banco de dados (Excel, Google Drive, etc)
 - Local de armazenamento (computador institucional, computador pessoal, etc)

6. Em relação ao TCLE, além de verificar possíveis readequações referentes aos comentários anteriores, revisar também:

- a) Embora a redação do Termo esteja direcionada de forma adequada aos responsáveis, os campos de nome e assinatura devem ser revisados, prevendo além do nome do participante (paciente), o nome e assinatura do responsável;
- b) Adicionar o contato eletrônico do CEP ao TCLE aprovado (cep@hcpa.edu.br), tendo em vista que o CEP/HCPA está atuando de forma exclusivamente remota.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
IIFRGS



Continuação do Parecer: 4.700.043

As respostas às pendências acima deverão ser registradas em um documento dirigido ao CEP (word) que deverá ser adicionado na Plataforma Brasil (Tipo de documento: outros). Cada pendência deverá ser respondida individualmente neste documento. Favor citar o número do parecer de pendência, copiar a pendência e responder logo a seguir, ou, indicar claramente o número da pendência que está sendo respondida.

Quando a resposta implicar em alteração nos documentos anteriormente submetidos, suas novas versões deverão ser enviadas ao CEP. Neste caso, citar o item alterado do documento na carta ao CEP, e, também, grifar as alterações na nova versão do documento. Ainda, atualizar o registro do projeto na Plataforma Brasil a partir das alterações realizadas em resposta às pendências.

A UARP/GPPG e o CEP HCPA encontram-se à disposição dos pesquisadores para auxiliar na resposta às pendências, na revisão de Termos de Consentimento e para quaisquer outros esclarecimentos, se necessário (cep@hcpa.edu.br).

Considerações Finais a critério do CEP:

A análise foi realizada com base em todos os documentos apresentados, incluindo o projeto em sua íntegra. O presente parecer foi emitido pela coordenação do CEP. Ressaltamos que o mesmo consiste no parecer do relator, acrescido das considerações dos demais membros do CEP, discutidas em reunião.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	FRassinada_HCPA_20210119.pdf	17/05/2021 15:49:47	Milene Gladzik Rangel	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1712634.pdf	12/05/2021 19:21:07		Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 91.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3350-7640

Fax: (51)3350-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.765.543

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	04/03/2021 22:49:16	Camila Wohlgemuth Schaan	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_mestrado.docx	04/03/2021 22:48:31	Camila Wohlgemuth Schaan	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	04/03/2021 22:43:34	Camila Wohlgemuth Schaan	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 10 de Junho de 2021

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cnp@hcpa.edu.br

ANEXO B – NORMAS DE SUBMISSÃO DO PERIÓDICO “ANALES DE PEDIATRÍA”

ANALES DE PEDIATRÍA - GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

ANALES DE PEDIATRÍA is the Official Publication of the Asociación Española de Pediatría [Spanish Association of Paediatrics]. This journal is published in electronic format and it is available in a bilingual Spanish and English version at <http://www.aeped.es/anales-pediatria>. It is an open-access, double-blind peer-reviewed journal, that will consider all manuscript submissions dealing with paediatrics and related specialties.

ANALES DE PEDIATRÍA does not accept manuscripts that have been previously published on preprint platforms.

Types of article

All manuscripts published in ANALES DE PEDIATRÍA should comply with the journal's publishing guidelines and follow the format of one of the article types described below:

Original articles

Research on epidemiology, aetiology, pathophysiology, pathology, diagnosis, prevention and treatment. Prospective, analytical study designs are recommended, including cross-sectional, longitudinal, case-control, cohort and controlled studies. Text length (excluding abstract, references, tables, and figure legends) should not exceed a total of 3,000 words. There should be no more than 40 references and a maximum of 8 figures or tables. We recommend that the article has a maximum of seven authors. In the case of multicenter studies, it will be possible to increase the number of authors after an adequate justification. If the number of authors is excessive, it is advisable to include them in the corresponding study group. It will be mandatory to include a graphical abstract (see "Graphical Abstract" section in this Guide for authors).

Scientific letters

Clinical case series or laboratory observations of special interest that implies a relevant contribution to understanding a disease within the context of current knowledge. The text

(which should not have an abstract) should be no longer than 750 words and it may have a maximum of 6 references and 2 figures or tables. It should have no more than 5 authors. Single case reports will only be published under exceptional circumstances.

Images and videos in paediatrics

The aim of this type of article is to publish images illustrating clinical problems or relevant solutions for readers. The title should contain fewer than 8 words. The article should have a maximum of 4 authors. It may contain up to 3 figures and the accompanying text should not exceed 200 words, so that all the symbols in the images are adequately explained. It can also include a video in “.mp4” format that should not exceed a size of 150 MB. It should have a maximum of 3 references.

Letters to the Editor

This section is only open to correspondence on editorial matters and comments in response to articles published in ANALES DE PEDIATRÍA in the past four months or related to topics addressed in such articles. The text should be no longer than 500 words, and have a maximum of 4 references and 2 figures or tables. It should have no more than 4 authors.

Editorials

These articles discuss recent advances in paediatrics, preferably related to one of the articles published in the same issue. Editorials are commissioned by the Journal Editorial Board. They should not exceed 1,200 words or have more than 5 references.

Asociación Española de Pediatría

This section will include articles by the AEP Executive Committee, those produced at its request, publications by the AEP Committees and Working Groups, consensus articles by at least two of the AEP's Specialised Scientific Societies or their Working Groups or Committees, in which case they must be endorsed by the corresponding Specialised Societies.

Articles or manuscripts submitted for this section will require the approval of the AEP Executive Committee; when they are sent for publication and accepted, they will be informed of the order of publication in accordance with the dates of submission and the considerations of the journal's Editorial Committee and the AEP Executive Committee.

The size and structure of manuscripts should be the same as for original articles. The recommended number of authors is similar to that of the original articles.

Special articles

The Editorial Board of ANALES DE PEDIATRÍA will select and invite authors to write special articles or review subjects of particular interest in paediatric practice. Manuscripts submitted by institutions, working groups, and scientific societies will also be considered in this section. These proposals will be evaluated by the Editorial Committee and, where appropriate, by double-blind peer-review. Manuscript size and structure should be as the original articles. Authorship should also be as the original articles.

Other sections

The various scientific societies belonging to the Asociación Española de Pediatría may publish part of their summaries of meetings and congresses in the Spanish electronic version of ANALES DE PEDIATRÍA, at their request. Articles should be submitted as a single MS Word file in the order and structure intended for publication.

Contact details for submission

You can send your manuscript at <https://www.analesdepediatría.org/es-envio-manuscritos>

Open Access

This is an Open Access journal: articles can be consulted and downloaded immediately and permanently free of charge. This journal has no page charges. The Creative Commons licence present in each article defines the permitted uses of the article.

Language

This journal accepts articles written in Spanish or English, and it is published in both languages.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

First page:

One author has been designated as the corresponding author with contact details (E-mail address, Full postal address).

All necessary files have been uploaded.

Anonymous manuscript:

Include keywords.

All figures (include relevant captions).

All tables (including titles, description, footnotes).

Ensure all figure and table citations in the text match the files provided.

Indicate clearly if color should be used for any figures in print.

Check that the body of the manuscript (with figures, tables, references, and acknowledgments) or the graphical abstract do not include the authors' identification or their affiliations.

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable).

Supplemental files (where applicable).

Further considerations:

The manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'.

All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa.

Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet).

A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare.

Journal policies detailed in this guide have been reviewed.

Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements.

For further information, visit our Publishing Support Center.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Accepted manuscripts will become the permanent property of the journal and may only be reproduced in part or full with the latter's permission. Articles that have been published by or submitted to other journals will not be accepted.

The authors are responsible for obtaining the appropriate permission to reproduce in ANALES DE PEDIATRÍA any previously published material (text, tables, or figures). This permission must be requested from both the author and the publisher of such material.

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms sex and gender should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Informed consent and patient details

Research and/or Ethics Committees In the methods' section, authors should state that procedures undertaken by participants were performed after obtaining informed consent from parents. The study must have been reviewed and approved by the Research and/or Ethics Committees of the institution where the study was conducted. In the case of research involving animals, authors should indicate whether they have complied with the corresponding recommendations issued by institutional and national regulatory bodies on laboratory animal care and use. In clinical case descriptions in any sections of the journal, mainly when the patient is identifiable either by the description of the disease or in the figures that accompany the article, the authors have to declare that they are in possession of a written informed consent signed by the parents to state their permission to publish the text and any images. Likewise, in all cases, authors should declare that they have followed the protocols in place at their healthcare institutions with regard to access to medical records when such data is to be used for research purposes and dissemination among the scientific community.

For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Declaration of interest

In the section Additional Information, authors are obliged to specify whether there are any conflicts of interest that affect their manuscript. In particular, in the case of commercial products, authors must declare whether they hold an agreement with any of the companies whose products appear in the submitted manuscript or whether they have received financial support of any kind from such companies. The purpose of this is to discuss how these circumstances can be referred to in the article with the affected authors. In all cases, the requirements stated in *An Esp Pediatr* 2002; 56: 497-499 must be fulfilled, and any such relationships that have existed in the past five years must be expressly declared. More information.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' section of our ethics policy for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Authorship

Only authors who have made an intellectual contribution to the work should be credited in the list of authors. Assisting in data collection or participating in a particular test are not sufficient criteria in themselves to be credited as an author. In general, authorship should be based on the fulfillment of the following requirements:

1. Participation in the conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of the data, that has resulted in the article in question.
2. Participation in manuscript writing and any revisions.
3. Final approval was given to the version to be published.

Those whose contributions do not justify authorship may be acknowledged individually or together as a group under a single heading. The Editorial Secretariat of ANALES DE PEDIATRÍA shall not be liable for any disputes arising from the authorship of the articles published in the Journal.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only before the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the

corresponding author: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors after the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to

modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Article transfer

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. More information.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Elsevier Researcher Academy

Researcher Academy is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing

to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's Author Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.analesdepediatria.org/es-envio-manuscritos>

In the section Enter Comments it is mandatory to include a letter, stating that:

The manuscript has only been submitted to ANALES DE PEDIATRÍA and therefore it is not under consideration elsewhere and it has not been previously published in part or full. These restrictions do not apply to abstracts pertaining to conference proceedings or other scientific meetings.

The authors are responsible for the research.

The authors have participated in its conception and design; data analysis and interpretation; drafting and review of the manuscript; and in the approval of the final text that has been submitted to ANALES DE PEDIATRÍA.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our Support site. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

The manuscript will first be examined by the Directors' and Editors' Team and if it is considered valid, it will be sent for external review. The Directors' and Editors' Team reserves the right to reject work that it considers not to be appropriate either immediately or after peer review. It may also propose revisions to the manuscript as deemed necessary. Before the article is published in print or in electronic format, the corresponding author will

be sent the proofs by email, which should be corrected and returned within 48 hours of reception.

Article elements

The parts of a standard (original) article should be ordered on separate pages as follows: Title page, abstract and keywords, main text, references, tables, and figure legends. All pages should be consecutively numbered.

Title page

This should be a separate document. The title page should contain the following details:

Article title. This should be as explicit as possible and must not exceed 85 characters, excluding spaces. It should not include words such as “child”, “childhood” “paediatrics”, because they are already implicit in the journal name.

Running title not exceeding 40 characters, excluding spaces.

List of authors in the order that they are to appear in the publication. Use the first name and surname(s) of each author. Note that the format used to cite the authors in the manuscript will be followed in the published article, if accepted, and also in the various bibliographic databases where ANALES DE PEDIATRÍA is referenced.

Place of work and full postal address.

Funding source and number, if applicable.

Prior presentation at meetings, congresses, and symposiums, with name, city, and date.

Name, address, telephone, and email of the corresponding author.

Word count of the main text, excluding the abstract, references, tables, and figure legends.

Submission date.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a peer review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is

subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. More information on types of peer review.

Double-blind review

This journal uses double-anonymized review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. More information is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Anonymized manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgments) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations. If this information is included in the anonymized manuscript or in the graphical abstract, it will be grounds for rejection and resubmission of the manuscript.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

An impersonal writing style is recommended. It is advisable to divide the manuscript into sections. For original articles, use the following sections: Introduction, Material or Patients

and Methods, Results and Discussion. We recommend starting each section on a new page. In general, make minimum use of abbreviations. Internationally-recognised abbreviations are permitted and uncommon abbreviations should be expanded at first mention. Avoid using abbreviations in the title or abstract. Authors may use either the metric system or SI (International System) for units of measure. If SI units are chosen, it is advisable to add the metric unit in brackets immediately afterward. Use generic drug names. Identify instruments used for laboratory tests and other techniques by adding the brand name and manufacturer's address in brackets.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

The authors should mention in the methods section that the procedures used on patients and controls have been performed after obtaining informed parental consent.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- Author names and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.
- Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Structured abstract

The structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Original articles should have an abstract of approximately 250 words, structured as follows: Introduction, Material or Patients and Methods, Results, and Conclusions. These sections will describe, respectively, the research question, the way the study was conducted, the most noteworthy results, and conclusions that can be drawn from the results. Authors should ensure that the abstract gives details of the most important results because the English version of the abstract will be entered in MEDLINE.

Graphical abstract

This element will be mandatory in the "Original" section. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. The PPT format or MS Office documents will be used and this template will be followed. Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements: Illustration Service.

Keywords

Three to ten keywords should be appended to the abstract, chosen from MeSH® terms in the Index Medicus, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Scientific letters should not have an abstract or keywords.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.

- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted

article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites). Further information on the preparation of electronic artwork.

Illustration services

Elsevier's Autor Services offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Figures refer to all diagrams, drawings and photographs, and are numbered with Arabic numerals in the order they appear in the text. To create graphs, follow the guidelines in "Graphs for statistical data in medicine" [in Spanish] available at <https://seh-lleha.org/2003/02/14/graficos-datos-estadisticos-medicina/>. Occasionally, colour photographs and drawings may be accepted by the Directors' and Editors' Team, provided that there is a prior financial agreement between the authors and Elsevier España. If patient information, photographs, or data are reproduced, the patient should not be identifiable. The authors have to declare that they are in possession of a written informed consent signed by the parents to state their permission to authorize publication, reproduction, and dissemination in print and in open-access electronic format in ANALES DE PEDIATRÍA (Barcelona). Figure legends should be written on the corresponding page in the main text.

Tables

Number tables with Arabic numerals in the order they appear in the text. Tables should be double spaced on a separate page and not exceed a full page. The title, placed at the top, should concisely describe the contents so that the table can be understood without having to read the main text. Define any abbreviations at the bottom of the table. Do not repeat the same data in the main text, tables and figures.

References

Citation in text

References should be numbered consecutively in the order they appear in the text, in superscript format. References to journal articles should be ordered as follows: Authors, with surname(s) followed by first name initial without punctuation, separating each author by a comma; full title in the original language, abbreviated journal name as listed in Index Medicus, year of publication, volume number, and inclusive page numbers. List all authors unless there are more than six, in which case list the first six and then add “et al”. Follow a similar style for book references.

The list of references should not include citations such as “personal communication”, “in press” or “submitted for publication”, or congress abstracts that have not been published in a scientific journal. If it is considered essential to cite such references, do so in the corresponding place in the main text and mention their source.

For reference format, refer to the recommendations issued by the National Library of Medicine: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VStirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci*. 2017; <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18020441>.

Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. This identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software.

Reference style

Text: Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. Pichel López M, Martínez-Isasi S, Barcala-Furelos R, Fernández-Méndez F, Vázquez Santamaría D, Sánchez-Santos L, et al. Un primer paso en la enseñanza del soporte vital básico en las escuelas: la formación de los profesores. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:265-71.

Reference to a journal publication with an article number:

2. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 2018;19:e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

3. García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B, editors. *Nefrología Pediátrica*. 2nd ed. Madrid: Grupo Aula médica; 2006. Capítulo de libro Franco M, Sánchez-Lozada LG, Herrera Acosta J. Fisiología glomerular. In: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B, editores. *Nefrología Pediátrica*. 2nd ed. Madrid: Grupo Aula médica. 2006. p. 9-38.

Reference to a chapter in an edited book:

4. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281-304.

Reference to a website:

5. Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2018 [accessed 13 March 2018].

Reference to a dataset:

[dataset] 6. Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51-9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' See also Samples of Formatted References.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

Video

ANALES DE PEDIATRÍA accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

AFTER ACCEPTANCE

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download the free Adobe Reader, version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will be notified and receive a link to the published version of the open access article on ScienceDirect. This link is in the form of an article DOI link which can be shared via email and social networks. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Author Services.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the Elsevier Support Center to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.

ANEXO C – NORMAS DE SUBMISSÃO DO PERIÓDICO “REVISTA BRASILEIRA DE TERAPIA INTENSIVA”

REVISTA BRASILEIRA DE TERAPIA INTENSIVA – INSTRUÇÕES PARA AUTORES

A Revista Brasileira de Terapia Intensiva/Brazilian Journal of Intensive Care (RBTI/BJIC), ISSN 0103-507X, é o periódico científico da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos com publicação trimestral. Tem como objetivo publicar pesquisas relevantes envolvendo a melhoria dos cuidados de saúde de pacientes com doenças agudas, proporcionando discussão, distribuição e promoção de informações baseadas em evidências para profissionais de terapia intensiva. Publica artigos de pesquisa, revisão, comentários, relato de caso e cartas ao Editor, envolvendo todas as áreas do conhecimento relacionadas ao cuidado intensivo do paciente crítico.

A RBTI endossa as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos - Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos, atualizados em abril de 2010, disponíveis em http://www.icmje.org/urm_main.html.

Todo o conteúdo da Revista Brasileira de Terapia Intensiva/Brazilian Journal of Intensive Care está licenciado sob uma Licença Creative Commons (CCBY) Atribuição 4.0 Internacional (<https://creativecommons.org/licences/?lang=en>).

A revista on-line tem acesso aberto e gratuito.

Processo de submissão

Os manuscritos podem ser submetidos em inglês, português ou espanhol. A RBTI é publicada em versão impressa em português e versão eletrônica em português e inglês. Nenhuma taxa para avaliação ou publicação dos manuscritos será cobrada dos autores. A revista traduzirá os artigos submetidos em português (ou espanhol) e os custos de tradução serão cobertos pela revista. Os artigos submetidos em inglês serão traduzidos pela revista para o português, sem ônus para os autores. Todos os artigos devem ser submetidos eletronicamente em: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbti-scielo>

Os autores devem enviar à Revista: *Carta de apresentação* - Deve conter uma declaração afirmando que o artigo é original, não foi ou não está sendo submetido para publicação em outro periódico. Os autores também devem declarar que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde o estudo foi realizado (ou CEP de referência), mencionando o número do registro e, se for o caso, uma declaração de que o consentimento informado foi obtido ou isentos pelo REC. Se necessário, durante o processo de revisão por pares, os autores podem ser solicitados a enviar uma cópia da aprovação do REC.

Declaração de Conflito de Interesses - Os autores devem baixar o formulário apropriado, ([faça o download aqui](#)) e, após assinatura dos autores, fazer o upload durante o processo de submissão. Esta declaração, de acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.595/2000, proíbe o trabalho científico de promover ou anunciar quaisquer produtos ou equipamentos comerciais.

Financiamento - Informações sobre possíveis fontes de financiamento para pesquisa serão solicitadas durante o processo de submissão, bem como na página de título do manuscrito.

Transferência de direitos autorais e autorização de publicação - Após a aceitação, uma

autorização assinada por todos os autores para publicação e uma transferência de direitos autorais para a revista devem ser enviadas à redação da revista ([faça o download aqui](#)). *Informações do paciente*

- Para todos os manuscritos que incluam informações ou fotografias clínicas nas quais os pacientes possam ser identificados individualmente, deve ser enviado um consentimento por escrito assinado por cada paciente ou sua família.

Processo de revisão por pares

Todos os manuscritos submetidos à RBTI são submetidos a uma rigorosa revisão. As submissões iniciais são revisadas pela equipe interna para garantir a adesão às políticas da RBTI, incluindo requisitos éticos para experimentação humana e animal. Após essa avaliação inicial, o artigo poderá ser devolvido aos autores para adequação.

Posteriormente, os manuscritos submetidos serão avaliados e conferidos pelo Editor. Manuscritos sem mérito, com erros significativos de metodologia ou que não se enquadrem na política editorial da revista serão rejeitados, sem um processo formal de revisão por pares. Nosso tempo médio de resposta para essa rejeição imediata é de uma semana. Após a aprovação do Editor-chefe (ou de um editor designado), os artigos serão encaminhados para dois ou mais revisores. Serão sempre de instituições diferentes daquela de origem do manuscrito, sendo mantida a condição de anonimato durante todo o processo editorial. Nosso tempo médio de resposta para a primeira resposta aos autores é de 30 dias, embora possa ser necessário um tempo maior. Após a avaliação, os editores escolherão entre as seguintes decisões: aceitar, revisão menor, revisão maior, rejeitado e reenviar ou rejeitar. A taxa de aceitação da RBTI é de aproximadamente 30%. Nos últimos 12 meses, o tempo médio desde a submissão até a primeira decisão para todos os artigos foi de 28 dias.

Após receber o parecer dos revisores, os autores deverão enviar a versão revisada em até 60 dias incluindo as alterações sugeridas e uma resposta ponto a ponto a cada revisor. Os autores podem entrar em contato com a RBTI (rbiti.artigos@amib.org.br) caso necessitem de prorrogação. Se não for submetido dentro de 6 meses, o manuscrito será removido da base de dados e uma eventual resubmissão seguirá a trilha de submissões iniciais. Após o reenvio, os editores podem optar por enviar o manuscrito de volta para revisores externos ou podem tomar uma decisão com base em experiência pessoal. As opiniões expressas nos artigos, incluindo as alterações solicitadas pelos revisores, serão de responsabilidade exclusiva dos autores.

Ética

Ao relatar experimentos em seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional, se aplicável) e com a Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 2000. Quando relatando experimentos em animais, os autores devem ser solicitados a indicar se o guia institucional e nacional para o cuidado e uso de animais de laboratório foi seguido. Em qualquer estudo clínico ou experimental, humano ou animal, essas informações devem ser colocadas na seção Métodos. [As declarações éticas](#) da Revista Brasileira de Terapia Intensiva podem ser encontradas em nosso site

Política antiplágio

Qualquer contribuição submetida à RBTI deve ser original e o manuscrito, ou parte dele, não deve estar em apreciação por nenhum outro periódico. Além disso, os autores não devem enviar o mesmo manuscrito em diferentes idiomas para diferentes periódicos. Os autores devem declarar quaisquer publicações potencialmente sobrepostas no envio para avaliação e avaliação

do editor. Submetemos os manuscritos às ferramentas de detecção de plágio a fim de detectar qualquer duplicação, sobreposição de publicação ou má conduta, e sempre que alguma dessas situações for detectada, o Editor deverá entrar em contato com os autores de sua instituição. Se o editor detectar tal situação, os autores devem esperar a rejeição imediata do manuscrito submetido. Caso o editor não tenha conhecimento da situação anterior à aceitação do manuscrito, este será retratado em uma próxima edição da Revista.

Crítérios de autoria

Devem ser considerados autores apenas as pessoas que contribuíram diretamente para o conteúdo intelectual dos artigos, de acordo com os critérios abaixo:

1. Criou a ideia inicial e planejou o estudo ou interpretou os resultados finais OU
2. Redigiu o manuscrito ou revisou suas sucessivas versões E
3. Aprovada a versão final.

Cargos administrativos e coleta de dados não são considerados critérios de autoria e, quando for o caso, devem ser incluídos na sessão de Agradecimentos.

Preparação de manuscritos

Todos os artigos devem incluir:

Página de título:

Título completo do artigo Nome completo de todos os autores

Afiliação institucional de cada autor (apenas a afiliação principal, ou seja, afiliação à instituição onde o trabalho foi desenvolvido).

Endereço completo do autor para correspondência (incluindo números de telefone, fax e e-mail).

A Instituição a ser considerada responsável pelo envio do artigo.

A fonte de financiamento dos projetos.

Running title - Um título alternativo para o artigo, contendo até 60 caracteres com espaços. Este título deve ser exibido em todos os cabeçalhos de folha de artigos.

Título da capa - Quando o título do artigo tiver mais de 100 caracteres com espaços, deve ser fornecido um título alternativo, incluindo até 100 caracteres (com espaços) para serem exibidos na capa do periódico.

Resumos

Resumo em português: O resumo em português deve ter até 250 palavras. As abreviaturas devem ser evitadas tanto quanto possível. Deve ser estruturado com os mesmos capítulos do texto principal (objetivo, métodos, resultados e conclusão) e refletir com precisão o conteúdo do texto principal. Em revisões e relatos de caso, o resumo não deve ser estruturado. Os comentários devem ter resumos com menos de 100 palavras. O resumo em português deve ser fornecido apenas para manuscritos enviados neste idioma.

Resumo em inglês: O resumo em inglês deve ser fornecido apenas para manuscritos enviados neste idioma. Manuscritos submetidos em português terão seu Resumo traduzido para o inglês pela revista.

Palavras-chave

Devem ser fornecidos seis termos em português e inglês definindo o assunto do trabalho. Estes devem ser baseados na National Library of Medicines MeSH (Medical Subject Headings), disponível em <http://www.nlm.nih.gov/mesh>.

Texto

Os artigos devem ser enviados em arquivo MS Word® com fonte Times New Roman 12, espaço duplo, inclusive para tabelas, legendas e referências. Em todas as categorias de artigos as referências devem ser numéricas, sobrescritas e sequenciais.

Artigos originais

São artigos que apresentam resultados de investigação. O texto deve ter até 3.500 palavras, excluindo a folha de título, resumo, tabelas e referências. Artigos maiores que isso devem ser aprovados pelo Editor. O número máximo recomendado de autores é oito. Caso seja necessário incluir mais autores, isso deve ser justificado, explicando a participação de cada autor. Os artigos originais devem ter:

Introdução - Esta seção deve ser escrita como um ponto de vista não especializado e fornecer claramente - e se possível, ilustrar - a justificativa para a pesquisa e seus objetivos. Os relatórios de ensaios clínicos devem, sempre que apropriado, incluir um resumo de pesquisa bibliográfica, indicando por que o estudo foi necessário e a contribuição do estudo visado. Esta seção deve terminar com uma breve declaração sobre o assunto do artigo relatado.

Métodos - Deve incluir o desenho do estudo, o cenário, tipo de participantes ou materiais, uma descrição clara das intervenções e comparações, tipo de análise utilizada e seu poder estatístico, se apropriado.

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

Discussão - Todos os resultados devem ser discutidos e comparados com a literatura relevante.

Conclusão - Esta seção deve discutir claramente as principais conclusões da pesquisa e fornecer uma explicação clara sobre sua relevância.

Referências - As referências devem ser sequenciais, de acordo com a ordem de citação no texto, e limitadas a 40 referências. Veja abaixo as regras de referência.

Artigos de revisão

Um artigo de revisão é uma descrição abrangente de certos aspectos de saúde relevantes para o escopo do periódico. Deve ter no máximo 4000 palavras (excluindo folha de rosto, resumo, tabelas e referências) e até 50 referências. Devem ser escritos por autores de reconhecida experiência, e o número de autores não deve exceder três, salvo justificativa a ser submetida à revista. As revisões podem ser sistemáticas ou narrativas. Nas revisões também é recomendável ter uma seção "Métodos", relatando as fontes de evidência e as palavras-chave usadas para a busca na literatura. As revisões sistemáticas da literatura contendo estratégias de busca e resultados apropriados são consideradas artigos originais.

Relatos de casos

Esta seção é dedicada à publicação de laudos médicos raros, descrevendo seus aspectos, história e conduta. Devem incluir um resumo não estruturado, uma breve introdução e revisão da literatura, a descrição do caso e uma breve discussão. Os relatos de caso devem ter até 2.000 palavras, com cinco autores e 10 referências.

Comentários

Estes são artigos de opinião escritos por especialistas, para serem lidos pela comunidade médica em geral. Normalmente os autores são convidados por um dos editores, porém artigos não solicitados também são bem-vindos, e rotineiramente avaliados para publicação. O objetivo do comentário deve ser destacar um assunto, expandir o assunto destacado e sugerir a sequência. Qualquer declaração deve ser referenciada, porém é preferível que a lista de

referências seja limitada a 15. Para facilitar a leitura, as frases devem ser curtas e objetivas. Use legendas para dividir a seção de comentários. Deve ser curto, de 800 a 1000 palavras, exceto resumo e referências. O número de autores não deve exceder dois, a menos que justificado.

Cartas para o editor

A RBTI publica comentários a qualquer artigo publicado na revista e uma resposta dos autores ou editores é geralmente pertinente. Rebutter não é permitido. Devem ter até 500 palavras e até 5 referências. O assunto artigo RBTIs deve ser citado no texto e nas referências. Os autores deverão ainda apresentar a sua identificação completa e morada (incluindo telefone e email). Todas as cartas são editadas e enviadas de volta aos autores antes da publicação.

Diretrizes

A revista publica regularmente as diretrizes e recomendações da Associação Brasileira de Medicina Intensiva (AMIB) e da Sociedade Portuguesa de Terapia Intensiva (SPCI).

Reconhecimentos

Os autores devem usar esta seção para reconhecer eventual financiamento de pesquisa e apoio de organismos acadêmicos; agências de fomento; colegas e outros colaboradores. Os autores devem conceder permissão de todos os mencionados na seção de agradecimentos. Deve ser conciso, não ultrapassando 4 linhas.

Referências

As referências devem ser atualizadas, preferencialmente contendo os artigos mais relevantes publicados sobre o assunto nos últimos cinco anos. Não devem conter artigos não citados no texto ou trabalhos inéditos. As referências devem ser numeradas consecutivamente na sequência de citação do texto e identificadas com algarismos arábicos. O display deve seguir o formato Vancouver Style, conforme os modelos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a National Library of Medicine, disponível na List of Journal Indexed in Index Medicus, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals>. Para todas as referências, mencione até seis autores. No caso de mais de seis autores, citar os seis primeiros seguidos da expressão et al.

Artigos impressos

Dellinger RP, Vincent JL, Silva E, Townsend S, Bion J, Levy MM. Sobrevivendo à sepse em países em desenvolvimento. Crit Care Med. 2008;36(8):2487-8.

Levy MM, Vincent JL, Jaeschke R, Parker MM, Rivers E, Beale R, et al. Campanha Sobrevivendo à Sepsis: Esclarecimento das Diretrizes. Crit Care Med. 2008;36(8):2490-1.

Artigos Eletrônicos

Buerke M, Prondzinsky R. Levosimendan em choque cardiogênico: melhor que enoximona! Crit Care Med [Internet]. 2008 [citado em 23 de agosto de 2008];36(8):2450-1. Disponível em: <http://www.ccmjournal.com/pt/re/ccm/abstract.00003246-200808000-00038.htm>

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

Suplementos

Walker LK. Uso da oxigenação por membrana extracorpórea para estabilização pré-operatória da hérnia diafragmática congênita. Crit Care Med. 1993;21 (Suppl. 1):S379-S380.

Livros

Doyle AC. Mistérios biológicos resolvidos. 2ª ed. Londres: Science Press; 1991.

Capítulos**de****livro**

Lachmann B, van Daal GJ. Síndrome do desconforto respiratório do adulto: modelos animais. In: Robertson B, van Golde LM. Surfactante pulmonar. 2ª ed. Amsterdã: Elsevier; 1992. pág. 635-66.

Resumos**publicados**

Varvinski AM, Findlay GP. Complicações imediatas da canulação venosa central na UTI [resumo]. Crit Care. 2000;4(Supl 1):P6.

Em**artigos****de****imprensa**

Giannini A. Políticas de visitas e presença de familiares na UTI: uma questão para a legislação? Medicina Intensiva. No prelo 2012.

Tabelas e figuras

Todas as figuras e tabelas devem ser numeradas de acordo com a ordem mencionada no texto. Tabelas e figuras devem ser inseridas abaixo do texto, seguindo as referências, apenas uma em cada página, esta última preferencialmente preparada no formato MS Excel®, TIF ou JPG com **300 DPI** arquivos. As figuras que necessitam de maior resolução devem ser enviadas em arquivos separados. Figuras contendo textos devem ser fornecidas em arquivos abertos, para tradução. Caso não seja possível, o autor deverá providenciar a tradução. As quantidades, unidades e símbolos usados devem estar de acordo com as regras nacionais. As figuras devem ter legendas explicando os resultados, permitindo a compreensão sem consulta ao texto. As legendas das tabelas e figuras devem ser concisas, mas autoexplicativas, permitindo a compreensão sem consulta ao texto. As unidades devem estar dentro da tabela e testes estatísticos indicados na legenda. Fotos de cirurgias e biópsias com técnicas especiais de coloração serão consideradas para impressão colorida, sendo os custos adicionais de responsabilidade dos autores. Figuras já publicadas devem vir acompanhadas da autorização do autor/editor. Figuras, gráficos, plotagens ou tabelas reproduzidas, que não pertençam originalmente ao artigo, devem fazer referência à fonte original.

Abreviaturas e iniciais

Deve-se evitar o uso de abreviaturas no título do artigo, resumo e títulos de tabelas e figuras. Seu uso deve ser minimizado em todo o texto. Eles devem ser precedidos pelo nome completo quando mencionados pela primeira vez no texto. As abreviaturas, símbolos e outros significados dos sinais devem ser fornecidos nas notas de rodapé das figuras e tabelas.

Enviando o manuscrito

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente em: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbti-scielo>.