

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
CURSO DE MEDICINA**

RHAISSA SANTOS OLIVEIRA

DOR NEUROPÁTICA DO PACIENTE CRÍTICO-SÉPTICO: uma revisão narrativa

**SÃO LUÍS – MA
2018**

RHAISSA SANTOS OLIVEIRA

DOR NEUROPÁTICA DO PACIENTE CRÍTICO/SÉPTICO: uma revisão narrativa

Trabalho de conclusão de curso apresentado a
Universidade Federal do Maranhão – UFMA,
como requisito para obtenção do título de Bacharel
em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. João Batista Santos Garcia.

SÃO LUÍS - MA

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

OLIVEIRA, RHAISSA SANTOS.

DOR NEUROPÁTICA DO PACIENTE CRÍTICO/SÉPTICO: uma
revisão narrativa / RHAISSA SANTOS OLIVEIRA. - 2018.
33 f.

Orientador(a): JOÃO BATISTA SANTOS GARCIA.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
SÃO LUIS, 2018.

1. ESTADO CRÍTICO. 2. NEURALGIA. 3. POLINEUROPATIA.
4. SEPSE. 5. UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA. I. GARCIA,
JOÃO BATISTA SANTOS. II. Título.

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito necessário para obtenção de título Bacharel em Medicina. Qualquer citação atenderá as normas da ética científica.

Rhaisa Santos Oliveira

NOME DA ALUNA

Monografia apresentada em 13/06/2018

Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

Orientador

Profª. Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco

1º Examinador

Profª. Dra. Lyvia Maria Rodrigues de Sousa Gomes

2º Examinador

Profª. Me. Francisca Luzia Soares Macieira de Araújo

3º Examinador

Profª. Dra. Maria do Carmo Lacerda Barbosa

Coordenadora

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, irmã, amigos, familiares e professores: obrigada pela paciência e me ensinarem muito. Minha base veio de vocês. Aos desconhecidos que me ajudaram, com carinho agradeço e desejo retribuir sempre. E agradeço a Deus por todas as oportunidades que colocou em meu caminho.

É chegada a hora de uma nova luta.

*“Se não houver frutos valeu a beleza das flores.
Se não houver flores, valeu a sombra das folhas.
Se não houver folhas valeu a intenção da
semente.”*

Henfil

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: A Polineuropatia do Paciente Crítico teve suas primeiras observações relatadas na década de 1970. A partir deste período, novas pesquisas tem sido elaboradas com crescentes descobertas sobre sua fisiopatologia e tratamento. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa sobre os aspectos mais relevantes da dor neuropática do paciente crítico amplamente discutidos na literatura internacional, entretanto ainda pouco citados no contexto brasileiro.

CONTEÚDO: Realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica, identificando os artigos originais, ensaios clínicos, relatos de casos e revisões sistemáticas que abordaram os componentes neuropáticos durante e após a sepse no período de 2000 a 2017. Aborda a relação entre dor neuropática do paciente séptico/crítico e possíveis fatores de risco associados. Relaciona com outras doenças que podem possuir características eletrofisiológicas similares para um possível diagnóstico diferencial.

CONCLUSÃO: A dor neuropática do paciente crítico/séptico é um possível diagnóstico recorrente que por não ser investigado na maior parte dos casos, não é identificado e segue muitas vezes sem tratamento adequado. Dos fatores de riscos comumente associados, apenas a hiperglicemia teve sua relação comprovada.

Descritores: Estado Crítico; Unidade de Terapia Intensiva; Neuralgia; Polineuropatia; Sepse.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Critical Illness Polyneuropathy had its first observations reported in the 1970s. From this period, further research has been drafted with increasing discoveries about its pathophysiology and treatment. The objective of this work is to review the most relevant aspects of neuropathic pain in the critical patient, widely discussed in the international literature, but not yet mentioned in the Brazilian context.

CONTENTS: A literature review identifying the original articles, clinical trials, case reports and systematic reviews that addressed the neuropathic components during and after sepsis in the period 2000 to 2017. It addresses the relationship between neuropathic pain of the septic patient / critical and possible associated risk factors. It is related to other diseases that may have similar electrophysiological characteristics for a possible differential diagnosis.

CONCLUSION: The neuropathic pain of the critical / septic patient is a possible recurrent diagnosis that, because it is not investigated in most cases, is not identified and often followed without adequate treatment. Of the commonly associated risk factors, only hyperglycemia had its proven relationship.

Keywords: Critical illness; Intensive Care Unit; Neuralgia; Polyneuropathy; Sepsis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela 1. Movimentos avaliados na escala do Medical Research Council.....7

Tabela 2. Critérios diagnósticos para Polineuropatia da Doença Crítica.....8

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Resultados característicos da Polineuropatia da Doença Crítica em eletroneuromiografia.....	9
Figura 2. Microscopia da Polineuropatia da Doença Crítica.....	10

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
CONTEÚDO.....	3
1. Estratégias de busca na literatura.....	3
2. Fatores de risco.....	4
3. Critérios diagnósticos.....	6
4. Diagnóstico diferencial.....	11
CONCLUSÃO.....	13
REFERÊNCIAS.....	14
ANEXO A – Instruções aos autores para submissão no Brazilian Journal of Pain.....	17

INTRODUÇÃO

É crescente a preocupação com os novos rumos da sepse, fato demonstrado através do aumento das campanhas e consensos que visam esclarecer sobre o tema. Dados epidemiológicos mostram ainda que os casos aumentam anualmente¹.

As maiores pesquisas epidemiológicas sobre o tema, estudos BASES, COSTS e PROGRESS¹, possuem amostras predominantemente de países desenvolvidos que direcionam as estimativas globais. Há então, uma lacuna dos dados estimados e da doença em países com recursos mais limitados, mas os dados subestimados disponíveis confirmam a sepse como um importante problema de saúde pública².

Mesmo após o tratamento correto da sepse, os pacientes podem evoluir com sequelas, que por vezes não são descritas devido à ausência de avaliação neurológica adequada durante internação e às deficiências existentes no acompanhamento após a alta hospitalar³.

A associação entre doença crítica e fraqueza neuromuscular é conhecida há mais de 60 anos. Em 1955, a primeira observação de uma polineuropatia desenvolvida em um paciente após coma prolongado foi descrita. Em 1961, o termo "coma-polineuropatias" foi utilizado em pacientes que desenvolveram choque hipovolêmico⁴. E em 1977 foram observados quatro pacientes que desenvolveram uma polineuropatia grave após a sepse que inicialmente foi atribuída ao uso de gentamicina⁵.

A partir dos anos 1980, estudos eletrofisiológicos em pacientes críticos revelaram uma degeneração axonal primária de fibras motoras e sensoriais. Na época, foram excluídas possíveis etiologias e a conclusão foi que a sepse causava as degenerações axonais. A Polineuropatia do Paciente Crítico(PPC) teve neste momento seu primeiro relato e parecia ser uma complicação muito rara⁶. Entretanto, pesquisas recentes mostram que esta doença afeta entre um terço e metade dos pacientes mais gravemente críticos e é a polineuropatia aguda mais frequente em Unidade de Terapia Intensiva(UTI)⁷.

Como efeito da doença há o aumento do risco de morbidades associadas, dos custos da internação na UTI e outros cuidados, incluindo o aumento da necessidade de reabilitação tanto no hospital quanto após a alta⁸.

Ao relacionar sepse e polineuropatia é necessário também explicitar as dificuldades de diagnóstico e tratamento da dor neuropática. Segundo a Internacional Association for the Study of Pain - IASP, a dor neuropática é descrita como “dor decorrente diretamente de uma

lesão ou doença que acomete o sistema somatossensitivo” e pode ter início imediato ou tardio. O diagnóstico é muitas vezes negligenciado e seu tratamento difícil⁹.

Os ganhos da terapia farmacológica devem ser direcionados para melhora na qualidade de vida e ganho de função motora, uma vez que os efeitos adversos de altas doses tem impacto na qualidade de vida¹⁰.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa sobre os aspectos seguintes da dor neuropática do paciente crítico-séptico: fatores de risco; critérios diagnósticos e diagnóstico diferencial.

CONTEÚDO

1. Estratégias de busca na literatura

O estudo foi concretizado através de uma pesquisa bibliográfica, identificando os artigos originais, ensaios clínicos, relatos de casos e revisões que abordaram os componentes neuropáticos durante e após uma doença crítica(frequentemente a sepse) desde o ano 2000 a 2017.

Foram considerados os estudos indexados nas seguintes bases de dados:

BVS(Biblioteca Virtual em Saúde), Cochrane Library, LILACS(Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE(Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Portal da Pesquisa UFMA(dot.lib), PUBMED(Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SCIELO(Scientific Eletronic Library Online).

Os descritores utilizados para a busca foram: Estado Crítico; Unidade de Terapia Intensiva; Neuralgia; Polineuropatia; Sepse.

De acordo com os parâmetros utilizados foram encontrados 67 artigos, nos idiomas inglês e português. Destes, 46 artigos foram usados nesta revisão subdivididos em: 25 artigos de revisão, 02 relatos, 09 artigos originais e 10 ensaios clínicos. Os critérios de exclusão foram: ano de publicação anterior ao período 2000-2017; artigos que abordaram o tratamento da doença; e teses, dissertações e cartas.

2. Fatores de risco

Estudos relevantes questionaram a presença dos seguintes pontos como fatores de risco durante a internação em UTI: hiperglicemia, mediadores inflamatórios, antibióticos(aminoglicosídeos), inativação dos canais de sódio, ventilação mecânica, uso de bloqueadores neuromusculares(BNM) e corticoesteróides¹¹⁻³².

A ligação existente entre a hiperglicemia e a PPC é objeto de investigação em múltiplos estudos¹¹⁻²⁴. Nesta revisão, apenas o estudo conduzido por Gupta¹¹ não demonstrou uma correlação significativa entre elevações na glicemia e o desfecho diagnóstico da dor neuropática do paciente crítico. Demais estudos correlacionaram positivamente o aumento nos níveis de glicose no sangue e o desenvolvimento da polineuropatia¹²⁻¹⁷ ou ainda mostraram a hiperglicemia como um fator de risco independente¹⁸⁻²².

A hipótese levantada é que a hiperglicemia e a deficiência relativa de insulina causem danos a função nervosa através de efeitos neurotóxicos diretos, como disfunção mitocondrial, ausência dos efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios da insulina^{14,16} ou colabore para alterações na excitabilidade dos nervos por aumento da geração e depuração deficiente de espécies reativas de oxigênio²².

Como resposta, avaliações prospectivas que utilizaram um controle mais rigoroso da glicemia por meio da insulino terapia obtiveram redução na incidência de dor neuropática do paciente crítico²³, dentre estes o estudo conduzido por estudo de Van Den Berghe et al²⁴ que mostrou uma redução na incidência de 51,9% entre os indivíduos controle para 28,7% entre os tratados com insulina.

A relação entre os mediadores inflamatórios e a fisiopatologia da PPC é dada como uma das possíveis hipóteses causais diretas, entretanto segue não elucidada^{14,16}. Tal associação é descrita pelo aumento da permeabilidade vascular induzido pela liberação de interleucina-2, interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α , que impedem a difusão efetiva de oxigênio e nutrientes no organismo²³.

O aumento da permeabilidade dos capilares permite ainda a passagem de substâncias tóxicas, que no tecido nervoso e muscular, podem afetar a função mitocondrial^{7,23}. Portanto, a disfunção microcirculatória direciona o quadro para uma degeneração axonal e sensorial distal, considerada o padrão eletrofisiológico clássico da PPC¹⁸.

Antibióticos, especialmente aminoglicosídeos e seus metabólitos, são outros fatores comumente ditos como responsáveis pelo desenvolvimento deste tipo de dor neuropática por atuar no aumento da permeabilidade nos nervos periféricos quando associada a sepse^{7,25}. Entretanto, não há evidências consistentes sobre tal afirmação^{7,16,21,25,26}.

Dados atuais também sugerem uma relação causal entre fraqueza muscular encontrada em pacientes críticos e anomalias na regulação de canal de sódio^{26,27}. A maioria destes estudos são experimentais e mostram que a inexcitabilidade elétrica encontrada nas fibras musculares ocorre devido a anomalias na regulação de canal de sódio nas isoformas Nav 1.4, Nav 1.5 e Nav 1.6²⁶⁻²⁹.

Há divergências nas descobertas sobre como estes canais de sódio são modificados durante a sepse. Para Rossignol et al²⁷ a sepse atua no deslocamento das curvas de ativação e inativação destes canais. Li et al²⁸ consideram em seu estudo que a repressão genômica possa ser fator causal das alterações de canais de sódio na PPC. Por fim, Abdelmalik et al³⁰ considera que a interação não se deve apenas pela sepse, mas à concomitância do uso de propofol e sepse. Mais estudos randomizados controlados devem ser conduzidos para melhor compreensão destes mecanismos.

A associação entre ventilação mecânica prolongada e PPC é recorrente em várias publicações científicas^{7,11,14,16,18,31}, entretanto a mesma ocorre como consequência da polineuropatia e não deve ser vista como fator causal^{11,31}.

O uso de BNM's durante a doença crítica foi descrito como fator de risco para PPC^{11,20,21,31}. Entretanto, após o desenvolvimento de estudos prospectivos mais confiáveis, a associação como fator de risco independente não se estabelece^{7,11,21,31} ou contém dados pouco conclusivos¹².

Estudos experimentais mostraram uma relação de risco entre corticoesteróides e PPC^{16,31}, entretanto com a elaboração de mais estudos prospectivos randomizados, os resultados trouxeram descobertas controversas: alguns não encontraram relação causal e outros, em quase igual quantidade, conseguiram relacionar corticoesteróides como fator de risco associado a sepse^{12,13,20,21}.

Outros fatores de risco menos investigados incluem: hipermagnesemia, acidose metabólica, hipóxia, hipotensão, hipo/hipercalcemia, idade avançada, sexo feminino, gravidade da doença, duração da disfunção orgânica, insuficiência renal/terapia de reposição

renal, hiperosmolalidade, nutrição parenteral, hipoalbuminemia, duração da internação na UTI e encefalopatia séptica^{16,19,20,21,32}.

3. Critérios diagnósticos

O surgimento de polineuropatias é precoce durante a internação na UTI. No ano 2000, o estudo de revisão de Ricks relata uma análise de 25 pacientes em choque séptico e em 89% dos pacientes que evoluíram para Síndrome de Disfunção Múltipla dos Órgãos(SDMO), a PPC foi identificada na 1ª avaliação neurológica, que foi realizada no 3º dia de choque séptico³³.

Portanto, a doença deve ser suspeitada precocemente, se houver uma dificuldade de desmame da ventilação mecânica e paresia significativa nas extremidades inferiores distais com diminuição dos reflexos tendinosos profundos. A gravidade da doença pode variar entre anormalidades eletrofisiológicas sem quaisquer sintomas clínicos até a tetraparesia com insuficiência respiratória³⁴.

A etapa inicial sugerida investigação da doença consiste no uso da escala do Medical Research Council(MRC)³⁵. Deve ser utilizado precocemente e depende da colaboração do paciente, um fator limitante³⁶. A avaliação pela escala do MRC faz uma análise de três grupos musculares dos membros superiores e inferiores, que totaliza seis movimentos¹², conforme mostrado na tabela 1. No teste são atribuídas pontuações de zero(plegia) a cinco(vence grande resistência manual); soma-se os valores de todos os grupos testados, com pontuação máxima de 60 pontos. Caso um membro não possa ser testado(exemplo: amputação), assume-se que este teria força igual ao membro contralateral³⁵.

Tabela 1. Movimentos avaliados na escala do Medical Research Council

Movimentos avaliados bilateralmente – pontuação máxima de 5 pontos por membro³⁵

Abdução do ombro

Flexão do quadril

Flexão do cotovelo

Extensão do joelho

Flexão do punho

Dorsiflexão do tornozelo

Classificação:

Pontuação total ≥ 48 ou média < 4 : não sugestivo de fraqueza muscular³⁷

Pontuação < 48 e ≥ 37 : portadores de fraqueza significativa, sugestivo de Polineuropatia do Paciente Crítico^{35,37}

Pontuação total ≤ 36 : pacientes severamente fracos, sugestivo de Polineuropatia do Paciente Crítico³⁵

Pontuações < 48 devem ser reavaliadas após 24 horas para confirmação do diagnóstico³⁵

Em 2005, Bolton e colaboradores após vários estudos conduzidos sobre PPC elaboraram um conjunto de critérios diagnósticos³⁸ com uma avaliação menos dependente do grau de colaboração do paciente, que é descrita na tabela 2.

Tabela 2. Critérios diagnósticos para polineuropatia da doença crítica*

1. O doente está gravemente doente (sepse e SMDO)
 2. Dificuldade de desmame do paciente do ventilador após causas não neuromusculares, como doenças cardíacas e pulmonares, que foram excluídas
 3. Possível fraqueza dos membros
 4. Evidências eletrofisiológicas de polineuropatia axonal motora e sensorial
-

*Critérios diagnósticos bem estabelecidos, porém em certas circunstâncias devem ser excluídas outras polineuropatias axonais agudas, como aquelas devidas à deficiência de tiamina, porfiria, etc.

Fonte: Bolton CF, 2005³⁸

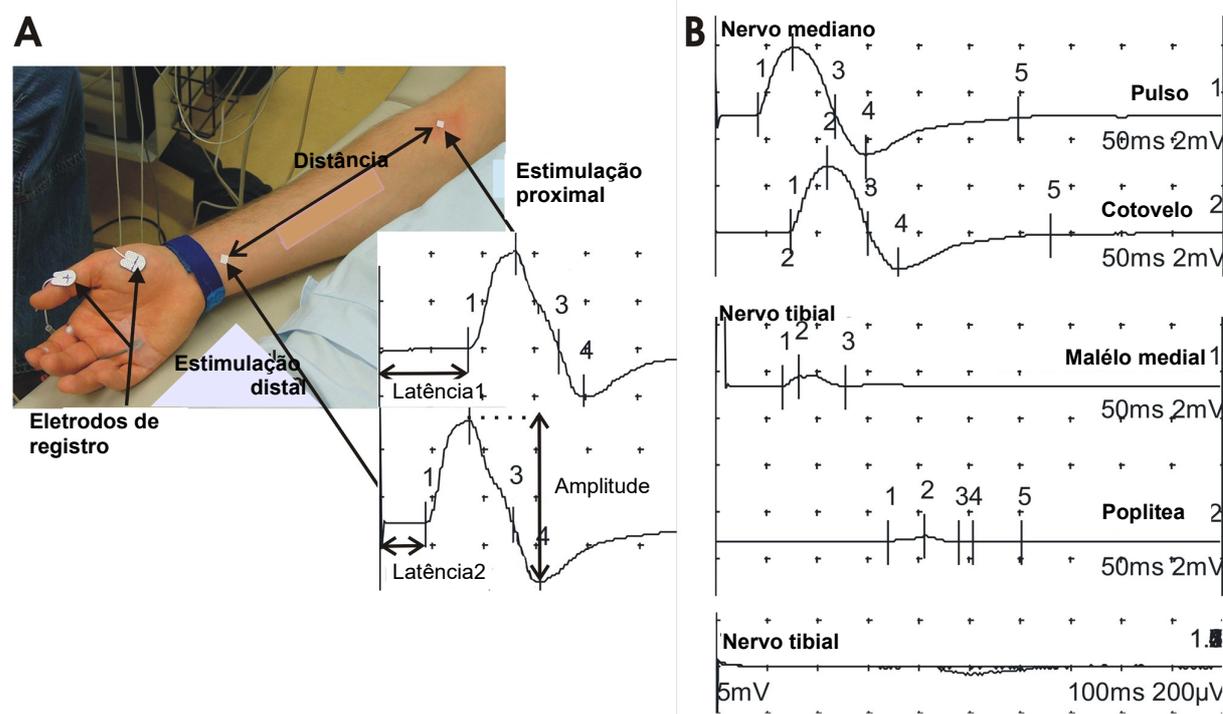
Após identificar pelos critérios diagnósticos os pacientes provavelmente acometidos pela doença, a eletroneuromiografia(ENMG) é o exame padrão-ouro para avaliar a função da fibra nervosa no acometimento neuropático do paciente crítico¹⁴ e nas afecções do sistema nervoso periférico(SNP). Direciona principalmente no diagnóstico topográfico, etiológico e prognóstico; também auxilia no diagnóstico diferencial entre afecções neurogênicas, miopáticas e da junção neuromuscular³⁹.

Os estudos eletrodiagnósticos devem incluir função motora, condução nervosa sensorial e eletromiografia(EMG) dos membros superiores e inferiores para o correto diagnóstico da dor neuropática do paciente crítico⁵. O desempenho e interpretação dos estudos de eletrodiagnóstico dentro da UTI possuem limitações. Ciclo de artefatos de outros dispositivos eletrônicos podem ocorrer. Portanto, é necessário minimizar a interferência desligando equipamentos desnecessários^{5,19}. O edema de um membro e a diminuição da temperatura corporal nas extremidades também podem complicar o desempenho e a interpretação dos estudos, pois estes podem reduzir a amplitude dos potenciais de ação do nervo sensorial. Portanto, o paciente deve permanecer aquecido antes do teste⁵.

Quanto aos achados eletrofisiológicos da PPC, em uma avaliação no início da sepse ocorre uma diminuição da amplitude do Potencial de Ação Motor Composto(PAMC), que antecede sinais clínicos e demais sinais eletrofisiológicos³⁸. Como não há lesão na bainha de mielina, a velocidade de condução é normal ou ligeiramente lenta^{7,18,34}. Na fase tardia da sepse, são encontrados todos os aspectos característicos da PPC: potenciais de fibrilação e

ondas agudas positivas, diminuição das amplitudes dos PAMCs e do nervo sensorial^{5,34}. Estes são sinais de dano axonal prevalente, que é típico da dor neuropática no paciente crítico(figura 1)¹⁴. O diagnóstico deve ser sempre correlacionado com os sinais clínicos visto que pode haver a coexistência da polineuropatia com a miopatia de doença crítica¹⁹.

Figura 1. Resultados característicos da Polineuropatia da Doença Crítica em eletroneuromiografia



A- Procedimento: o nervo é estimulado eletricamente e o PAMC gerado é gravado. A partir das latências e da distância entre os pontos de estimulação é calculada a velocidade de condução do nervo e sua redução direciona para desmielinização. As amplitudes de PAMCs podem ser medidas e sua redução aponta para perda axonal. B) Aspectos típicos da PPC são reduções de amplitude de PAMCs ou falta de PAMCs como sinal de neuropatia axonal.

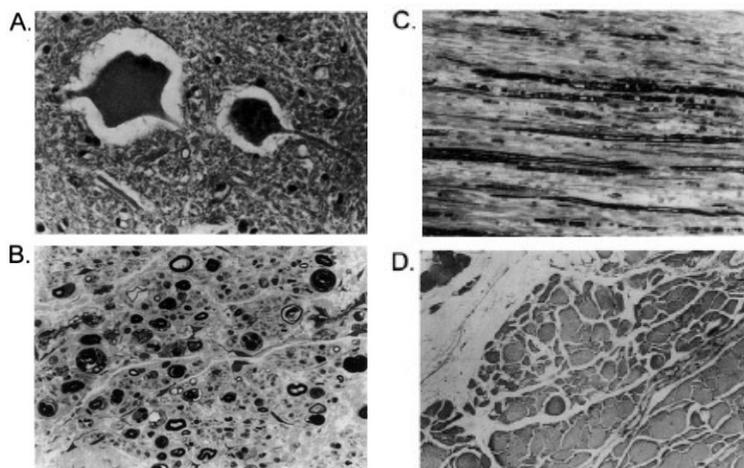
Fonte: Axer H et al¹⁴ adaptada para português com autorização.

Há ainda outras linhas de pesquisas que analisam novas opções de investigação, como o uso da biópsia de nervo. A análise da morfologia no nervo mostra perda de fibras nervosas com sinais de degeneração de Wallerian^{14,18} e degeneração axonal primária sem evidência de inflamação^{32,40}, sendo os segmentos distais do nervo mais intensamente envolvidos³⁸.

A degeneração axonal periférica está geralmente associada à cromatólise das células do corno anterior, bem como perda moderada de células ganglionares da raiz dorsal e é descrita como uma ocorrência secundária^{18,40}(figura 2). Contudo, as alterações encontradas na

biópsia de nervo podem ser vistas no decurso da doença através do uso de ENMG, que realiza uma análise mais completa¹⁴.

Figura 2. Microscopia da Polineuropatia da Doença Crítica.



A – Presença de cromatólise de células do corno anterior; B - degeneração axonal severa em secção transversal de um nervo periférico superficial e em C- secção longitudinal do nervo peroneal profundo ; e D - denervação crônica e aguda em secção de músculo intercostal (D)
Fonte: Bolton CF³⁸.

Em 2016, Axer et al⁴¹ utilizou a biópsia de pele em pacientes sépticos como exame complementar para analisar a incidência de polineuropatia. Este método mostrou as alterações patológicas de fibras nervosas pequenas, que não são visualizadas nos estudos de condução nervosa. Entretanto, a diminuição das fibras nervosas intra-epidérmicas não muda consideravelmente durante a fase aguda da sepse e este exame não é um bom preditor para a prognóstico da doença⁴¹.

Como ferramenta de rastreio da doença, Grimm et al⁴² apresentaram um primeiro estudo de viabilidade comparando ultra-som muscular em pacientes com sepse e controles saudáveis. Neste estudo foram detectadas alterações na ecogenicidade muscular logo no início da sepse, enquanto as fasciculações evoluíram mais tarde. O ultra-som muscular mostrou-se uma ferramenta diagnóstica não invasiva de fácil aplicação para uso em cuidados intensivos e que pode facilitar a avaliação do estado muscular em pacientes críticos. Entretanto, o impacto do ultra-som muscular sobre a predição de resultado funcional permanece indefinido⁴².

A análise do líquido cefalorraquidiano(LCR) durante a sepse, revela seu aspecto normal ou com leves anormalidades, o que não justifica o uso deste meio diagnóstico para PPC⁶.

Quanto aos níveis séricos de creatino-quinase(CK), estes não constituem um parâmetro útil, uma vez que na PPC e durante o bloqueio neuromuscular prolongado seus valores geralmente tendem a normalidade¹².

A importância do diagnóstico durante a internação é demonstrada no estudo de Kelmenson et al⁴³, realizado com uma ampla base de dados de hospitais nos Estados Unidos. Os pacientes diagnosticados com fraqueza muscular associada a polineuropatia ou miopatia do paciente crítico durante a internação tiveram uma menor mortalidade hospitalar(13,7% versus 18,3%), que reforça esta relevância.

4. Diagnóstico diferencial

Inúmeros distúrbios se parecem com a disfunção neuromuscular relacionada ao paciente crítico, que podem pré-existir na admissão da UTI ou ocorrer durante a internação¹².

A miopatia do paciente crítico pode estar presente nos pacientes admitidos em UTI e constitui um diagnóstico diferencial para PPC. Para diferenciação é necessário utilizar os estudos de condução nervosa e agulha de EMG. O diagnóstico diferencial é frequentemente dificultado pelo edema tecidual, que interfere na avaliação correta do potencial de ação dos nervos sensitivos e na incapacidade de contrair voluntariamente os músculos, fatores que podem induzir a erros na análise⁴⁴.

Fraqueza neuromuscular e neuropatias também podem ser causadas por outras miopatias agudas como a rabdomiólise ou polimiosite aguda⁴⁵. Outros processos de doença envolvendo o cérebro, medula espinhal, nervos periféricos, transmissão neuromuscular ou músculos podem causar fraqueza muscular ou paralisia em um paciente gravemente doente⁴⁵. O infarto do tronco encefálico, a hemorragia e a mielinólise pontina central são bons exemplos. A mielite transversa aguda, o abscesso epidural, o infarto da medula espinhal e lesões da medula espinhal que causam fraqueza generalizada também devem ser considerados no diagnóstico diferencial¹².

As intervenções cirúrgicas também podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de neuropatias axonais na ausência de compressão nervosa, contusão, alongamento ou transecção. O tempo de início é dentro de 1 mês após a cirurgia e possui como características histopatológicas a infiltração nervosa inflamatória, lesão isquêmica do nervo e degeneração axonal ativa⁴⁵.

Outro diagnóstico diferencial é a síndrome de infusão de propofol, uma síndrome envolvendo acidose metabólica grave, insuficiência cardíaca, rabdomiólise, insuficiência renal e hipertrigliceridemia, que é descrita em crianças e adultos após administração de propofol(5 mg/kg/h) durante longos períodos(>48 horas). É uma síndrome rara, mas frequentemente fatal^{19,45}.

Dentre tantos diagnósticos diferenciais, a Síndrome de Guillain Barré(SGB) é o mais importante deles. Trata-se de uma doença auto-imune do SNP, que geralmente apresenta paralisia simétrica, progressiva e ascendente, anormalidades sensoriais, arreflexia e 30% dos pacientes necessitam de ventilação mecânica¹⁹.

A diferenciação mais difícil com a PPC são as variantes axonais da SGB (neuropatia axonal motora e sensorial aguda, neuropatia axonal aguda)⁵. A história do paciente é o critério diferencial mais importante entre a PPC e a SGB, cujo tratamento específico utiliza imunoglobulinas ou plasmaférese. Na SGB, o surgimento da polineuropatia ocorre antes da admissão em UTI, frequentemente associada a infecção prévia, comumente por *Campylobacter jejuni* que cursa com diarreia, precede o aparecimento de fraqueza progressiva e distúrbios sensoriais entre 2 a 4 semanas^{17,38,45}.

Na diferenciação com uso do estudo de condução nervosa, o teste de velocidade de condução na SGB (variantes axonais) mostra a diminuição da velocidade, enquanto que a velocidade de condução é normal e há diminuição do potencial de ação na PPC¹⁹.

O início de sinais clínicos e alterações eletrofisiológicas em nervos periféricos e músculos durante o desenvolvimento da PPC pode ser rápida⁸, o que difere da SGB. Os músculos faciais, que não são afetados na PPC, são frequentemente envolvidos na SGB⁴⁵. As concentrações de proteína fluida no LCR em pacientes com SGB tendem a normalidade no início da doença e aumentam mais de 90% dos pacientes no final da segunda semana, enquanto as concentrações de proteína no LCR são inalteradas na PPC^{19,45}. Investigações eletrofisiológicas seriadas são essenciais para um diagnóstico preciso⁴⁵.

Pacientes com um diagnóstico prévio da SGB (variante desmielinizante) podem evoluir com sepse e SDMO após admissão na UTI. A piora da neuropatia periférica pode ser atribuída a uma exacerbação da SGB. No entanto, se estudos eletrofisiológicos indicarem uma degeneração axonal, a PPC é o diagnóstico mais provável^{5,38}. Assim, em vez de mais tentativas de imunossupressão, o tratamento da sepse deve ser o foco³⁸, uma vez que o tratamento precoce com imunoglobulina também não atenua a dor neuropática em pacientes criticamente doentes com sepse⁴⁶.

CONCLUSÃO

A dor neuropática do paciente crítico/séptico é um possível diagnóstico recorrente que por não ser investigado na maior parte dos casos, ainda carece em estatísticas.

O esclarecimento referente a esta doença e seus fatores de risco ainda necessitam de mais estudos randomizados controlados para obter respostas mais consistentes. Até o momento, apenas a hiperglicemia e o controle glicêmico mais rigoroso demonstraram ser um real fator de risco e uma medida preventiva efetiva, respectivamente.

Os critérios diagnósticos clínicos são claros e de fácil aplicação. A ENMG é o exame padrão-ouro para identificação da doença, desde que observadas as restrições para aplicação em UTI. O diagnóstico diferencial é possível ao avaliarmos o caráter eletrofisiológico da PPC associado a história clínica do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Sepse: um problema de saúde pública. Brasília: CFM, 2015. Disponível em: <<http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/livrosepse-um-problema-de-saude-publica-coren-ilas.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2018.
2. Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol*. 2006;13:1203-1212.
3. 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): e111259.
4. Bolton CF. The discovery of critical illness polyneuropathy. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(S42):66–67.
5. Osias J, Manno E. Neuromuscular complications of critical illness. *Crit Care Clin*. 2014; 30:785-794.
6. Canineu RFB, Cabral MM, Guimarães HP, Lopes RD, Saes LSV, Lopes AC. Polineuropatia no Paciente Crítico: Um Diagnóstico Comum em Medicina Intensiva? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3).
7. Ricks E. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a review of evidence and the implications for weaning from mechanical ventilation and rehabilitation. *Physiotherapy*. 2007;93:151-156.
8. Ahlbeck K, Fredriksson K, Rooyackers O, Bäck GM, Remahl S, Ansved T, et al. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53: 717-723.
9. Garcia JBS, Barbosa Neto JO, Amâncio EJ, Andrade ETF. Dores neuropáticas centrais. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl 1):S67-71.
10. Teixeira MJ, Almeida DB, Yeng LT. Conceito de dor neuropática aguda. O papel do nervi nervorum na distinção entre dores agudas nociceptiva e neuropática. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl 1):S5-10.
11. Gupta S, Mishra M. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score of ≥ 15 : A risk factor for sepsis-induced critical illness polyneuropathy. *Neurol India*. 2016;64:640-5.
12. Apostolakis E, Papakonstantinou NA, Baikoussis NG, Papadopoulos G. Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill patients. *J Anesth*. 2015;29:112-121.
13. Hermans G, Van Den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015;19:274.
14. Axer H, Romeike BFM, Brunkhorst F, Zinke J, Ringer TM, Günther A. Neurological Sequelae of Sepsis: II) Neuromuscular Weakness. *Open Crit Care Med J*. 2011;4:8-14.
15. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1876-1891.

16. Pandit L, Agrawal A. Neuromuscular disorders in critical illness. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108:621-627.
17. Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol.* 2006;13:1203-1212.
18. Sweis R, Ortiz J, Bille J. Neurology of Sepsis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16: 21.
19. Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res.* 2014;9(1):101-110.
20. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van Den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2014; 1(CD006832).
21. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van Den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care.* 2008;12(6).
22. Friedrich O. The sick and the weak: neuropathies/ myopathies in critically ill. *Physiol Rev.* 2015; 95:1025-1109.
23. Kramer CL. Intensive Care Unit–Acquired Weakness. *Neurol Clin.* 2017; 35:723–736.
24. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patient. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–67.
25. Cankayali I, Dogan YH, Solak I, Demirag K, Eris O, Demirgoren S, et al. Neuromuscular deterioration in the early stage of sepsis in rats. *Crit Care.* 2007; 11(1).
26. Pustavoitau A, Stevens RD. Mechanisms of Neurologic Failure in Critical Illness. *Crit Care Clin.* 2008; 24:1-24.
27. Rossignol B, Gueret G, Pennec JP, Morel J, Giroux-Metges MA, Talarmin H, et al. Effects of chronic sepsis on the voltage-gated sodium channel in isolated rat muscle fibers. *Crit Care Med.* 2007; 35(2):351-357.
28. Li N, Liu Z, Wang G, Wang S. Down regulation of the sodium channel Nav1.6 by potential transcriptomic deregulation may explain sensory deficits in critical illness neuropathy. *Life Sci.* 2015;143:231-236.
29. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, Filatov G, Glass JD, Khan J, et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest.* 2009;119:1150-1158.
30. Abdelmalik PA, Rakocevic G. Propofol as a Risk Factor for ICUAcquired Weakness in Septic Patients with Acute Respiratory Failure. *Can J Neurol Sci.* 2017; 44: 295-303.
31. Wilcox SR. Corticosteroids and neuromuscular blockers in development of critical illness neuromuscular abnormalities: A historical review. *J Crit Care.* 2017;37: 149-155.
32. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *Neurohospitalist.* 2017;7(1):41-48.
33. Ricks E. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a review of evidence and the implications for weaning from mechanical ventilation and rehabilitation. *Physiotherapy.* 2007;93:151-156.

34. Celik C, Ucan H, Alemdaroglu E, Oktay F. Critical illness polyneuropathy: A case report. *NeuroRehabilitation*. 2011; 29: 229-232.
35. Zamora VEC, Cruz MR. Polineuromiopia do paciente crítico: uma revisão da literatura. *Rev HUPE* 2013;12(3):118-129.
36. França EET, Ferrari F, Fernandes P, Cavalcanti R, Duarte A, Martinez BP, et al. Fisioterapia em pacientes críticos adultos: recomendações do Departamento de Fisioterapia da Associação de Medicina Intensiva Brasileira. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(1):6-22.
37. 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. *JAMA*. 2002;288(22):2859-2867.
38. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005; 32:140-163.
39. Porto FHG, Porto GCLM, Brotto MWL. Exames complementares na investigação da dor neuropática. O valor da eletroneuromiografia na dor neuropática. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl 1): S23-6.
40. Chawla J, Gruener G. Management of Critical Illness Polyneuropathy and Myopathy. *Neurol Clin*. 2010; 28:961-977.
41. Axer H , Grimm A, Pausch C, Teschner U, Zinke J, Eisenach S, et al. The impairment of small nerve fibers in severe sepsis ad septic shock. *Crit Care*. 2016;20:64.
42. Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte OW, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17:R227.
43. Kelmenson DA, Held N, Allen RR, Quan D, Burnham EL, Clark BJ, et al. Outcomes of ICU Patients With a Discharge Diagnosis of Critical Illness Polyneuromyopathy: A Propensity-Matched Analysis. *Crit Care Med*. 2017; 45:2055–2060.
44. Hermans G, Schrooten M, Van Damme P, Berends N, Bouckaert B, Vooght W, et al. Benefits of intensive insulin therapy on neuromuscular complications in routine daily critical care practice: a retrospective study. *Crit Care*. 2009;13:R5.
45. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:931-41.
46. Brunner R, Rinner W, Haberler C, Kitzberger R, Sycha T, Herkner H, et al. Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care*. 2013;17:R213.

ANEXO A – Instruções aos autores para submissão no Brazilian Journal of Pain (Br J Pain): ISSN-2595-0118

O **Brazilian Journal of Pain (Br J Pain)**, versão impressa e eletrônica: ISSN 2595-0118 é a revista médica multidisciplinar da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED). Trata-se de uma revista que enfoca o estudo da dor nos contextos da clínica e da pesquisa, reunindo cientistas, médicos, dentistas, veterinários, epidemiologistas, psicólogos, fisioterapeutas e outros profissionais de saúde com o objetivo de publicar suas pesquisas básicas ou aplicadas nessa área do conhecimento. Os artigos são de inteira responsabilidade dos autores e a periodicidade é trimestral. Todos os trabalhos submetidos são revisados e a revista segue os Requerimentos Uniformes para Manuscritos submetidos a revistas biomédicas (URM – Uniform Requirements of Manuscripts submitted to Biomedical Journals - The International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE). Os artigos recebidos são enviados para 2-4 revisores, que são solicitados a devolver a avaliação em 20 dias. Após o recebimento dos pareceres os autores têm 15 dias de prazo para responderem às sugestões realizadas pela revisão. Artigos sem resposta no prazo de seis meses deverão ser resubmetidos. Serão realizadas tantas revisões quanto necessárias, sendo que a decisão final de aprovação caberá ao editor. Aos autores são solicitadas as garantias que nenhum material infrinja direito autoral existente ou direito de uma terceira parte. O Br J Pain segue o Estatuto Político Editorial (Editorial Policy Statements) do Conselho de Editores Científicos (CSE - Council of Science Editors). Informações complementares sobre os aspectos éticos e de má conduta podem ser consultados pelo website (<http://www.dor.org.br>) e pelo sistema de submissão online. A revista não cobra dos autores taxas referentes à submissão do artigo.

INFORMAÇÕES GERAIS

Os artigos deverão ser enviados através de submissão online: <http://www.sgponline.com.br/dor/sgp/>, inclusive o documento de Cessão de Direitos Autorais, devidamente assinado pelo(s) autor(es). Deve ser encaminhada Carta de Submissão juntamente com os arquivos do manuscrito, que conste as informações referentes à originalidade, conflitos de interesses, financiamento, bem como que o artigo não está em avaliação por outra revista nem foi publicado anteriormente. Também deve constar nesta carta a informação de que o artigo, se aceito, será de direito de publicação exclusiva no Br J Pain, e se respeita os aspectos éticos, no caso de estudos envolvendo animais ou humanos. Os artigos poderão ser enviados em português ou em inglês, porém a publicação impressa será na língua

original de envio e a publicação eletrônica em português e inglês. Os autores têm a responsabilidade de declarar conflitos de interesses no próprio manuscrito, bem como agradecer o apoio financeiro quando for o caso.

Correção Final e Aprovação para Publicação: Quando aceitos, os artigos serão encaminhados para o processamento editorial que deverá ocorrer em um prazo de 5 dias, e após, submetidos ao autor correspondente no formato PDF para que faça a aprovação final antes do encaminhamento para publicação e impressão. O autor terá até três dias para aprovar o PDF final.

FORMAS DE APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Os manuscritos encaminhados devem ser acompanhados por uma Carta de Submissão que contenha as seguintes informações: originalidade, conflitos de interesses, financiamento, que o artigo não está em processo de avaliação por outra revista bem como não foi publicado anteriormente. Também deve constar nesta carta a informação de que o artigo, se aceito, será de direito de publicação exclusiva no Br J Pain, e se respeita os aspectos éticos, no caso de estudos envolvendo animais ou humanos. O manuscrito deve conter os seguintes itens:

PÁGINA INICIAL

Título: O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação. Quando necessário, pode ser usado um subtítulo. Deve ser enviado em português e inglês.

Autor(es): O(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es) e afiliações (**na ordem: Universidade, Faculdade, Hospital ou Departamento, mini-currículos não são aceitos**).

Autor de correspondência: Nome, endereço convencional, CEP, cidade, estado, país e endereço eletrônico.

Fontes de financiamento: (quando houver).

1. Resumo estruturado, com no máximo 250 palavras. Para artigos de Pesquisa e Ensaio Clínicos incluir: **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS, MÉTODOS, RESULTADOS e CONCLUSÃO**. Para os relatos de casos incluir: **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS, RELATO DO CASO e CONCLUSÃO**. Para artigos de revisão incluir: **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS, CONTEÚDO e CONCLUSÃO**. Incluir até seis descritores. Recomenda-se a utilização do DeCS – Descritores em Ciência da Saúde da Bireme, disponível em <http://decs.bvs.br/>.

2. Abstract: A versão do resumo para o inglês deve ser encaminhada junto ao artigo. Incluir até seis keywords.

3. Corpo do Texto: Organizar o texto de acordo com os tipos de artigo descritos a seguir. Em artigos originais com humanos ou animais deve-se informar aspectos éticos além do nº do processo e o ano do Comitê ou Comissão de Ética da Instituição. Agradecimentos a outros colaboradores poderão ser citados no final, antes das referências.

TIPOS DE ARTIGOS

A submissão de artigo de pesquisa experimental ou clínica, em humanos ou animais, implica que os autores obtiveram aprovação do Comitê de Ética apropriado, e estão em concordância com a Declaração de Helsinque. Uma declaração deste efeito precisa estar incluída no capítulo “**MÉTODOS**”. Para todos os artigos que incluem informação sobre pacientes ou fotografias clínicas, deve-se obter consentimento escrito e assinado de cada paciente ou familiar, a ser encaminhado para a revista no processo de submissão. Nomes genéricos dos fármacos devem ser usados. Quando nomes comerciais são usados na pesquisa, estes nomes devem ser incluídos entre parênteses no capítulo “**MÉTODOS**”.

ARTIGOS ORIGINAIS

1. Introdução – esta sessão deve ser descrever sucintamente o escopo e o conhecimento prévio baseado em evidência para o delineamento da pesquisa, tendo como base referências bibliográficas relacionadas ao tema. Deve incluir ao final o objetivo da pesquisa de forma clara. Incluir até seis autores.

Métodos – deve incluir o desenho do estudo, processos de seleção de amostra, aspectos éticos, critérios de exclusão e de inclusão, descrição clara das intervenções e dos métodos utilizados, além das análises dos dados bem como poder da amostra e testes estatísticos aplicados.

Resultados – devem ser descritos de forma objetiva, elucidados por figuras e tabelas quando necessário. Incluir análises realizadas e seus resultados.

Discussão – esta seção deve discutir os resultados encontrados na pesquisa à luz do conhecimento prévio publicado em fontes científicas, devidamente citadas. Pode ser dividido em subcapítulos. Incluir as limitações do estudo, e finalizar com a conclusão do trabalho. Incluir sempre que possível, as implicações clínicas do estudo e informações sobre a importância e a relevância.

Agradecimentos – agradecimentos a colaboradores entre outros poderão ser citados nesta seção, antes das referências.

Referências – devem estar formatadas segundo as normas de Vancouver (<http://www.icmje.org>). Figuras e Tabelas - devem ser enviadas juntas com o texto principal do artigo, em formato que permita edição (figuras em Excel e tabelas em Word).

2. RELATOS DE CASO

Relatos de caso que apresentem relevância e originalidade são convidados a serem submetidos ao Br J Pain. Devem respeitar um limite de 1800 palavras. Os resultados devem ser claramente apresentados e discutidos à luz da literatura científica, citando as referências. Incluir até três autores. A estruturação do corpo do texto deve conter: **INTRODUÇÃO, RELATO DO CASO, DISCUSSÃO**, Agradecimentos e Referências. Figuras e tabelas que ilustrem o texto podem ser incluídas.

3. ARTIGOS DE REVISÃO

Revisões da literatura sobre assuntos relevantes em dor, com análise crítica da literatura e realizada de forma sistemática, são bem-vindas. Incluir até três autores. Devem conter não mais que 3000 palavras, e serem estruturadas da seguinte forma: **INTRODUÇÃO, CONTEÚDO, CONCLUSÃO, REFERÊNCIAS**.

4. CARTAS

Podem ser enviadas cartas ou comentários a qualquer artigo publicado na revista, com no máximo 400 palavras e até cinco referências.

REFERÊNCIAS

O Br J Pain adota as “Normas de Vancouver” (<http://www.icmje.org>) como estilo para formatação das referências. Estas devem ser apresentadas no texto na ordem sequencial numérica, sobrescritas. Não deverão ser citados trabalhos não publicados e preferencialmente evitar a citação de resumos apresentados em eventos científicos. Referências mais antigas do que cinco anos deverão ser citadas caso sejam fundamentais para o artigo. Artigos já aceitos para publicação poderão ser citados com a informação de que estão em processo de publicação. Deverão ser citados até **seis autores** e, se houver mais, incluir após os nomes, et al. O título do periódico deverá ter seu nome abreviado.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS:

Artigos de revistas:

- 1 autor - Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain. 1988;33(1):289-90.
- 2 autores - Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. Br J Anaesth. 1993;70(1):434-9.

- Mais de 6 autores - Barreto RF, Gomes CZ, Silva RM, Signorelli AA, Oliveira LF, Cavellani CL, et al. Pain and epidemiologic evaluation of patients seen by the first aid unit of a teaching hospital. Rev Dor. 2012;13(3):213-9.

Artigo com errata publicada:

Sousa AM, Cutait MM, Ashmawi HA. Avaliação da adição do tramadol sobre o tempo de regressão do bloqueio motor induzido pela lidocaína. Estudo experimental em ratos avaliação da adição do tramadol sobre o tempo de regressão do bloqueio motor induzido pela lidocaína. Estudo experimental em ratos. Rev Dor. 2013;14(2):130-3. Errata em: Rev Dor. 2013;14(3):234.

Artigo de suplemento:

Walker LK. Use of extracorporeal membrane oxygenation for preoperative stabilization of congenital diaphragmatic hernia. Crit Care Med. 1993;2(2Suppl1):S379-80.

Livro: (quando estritamente necessários)

Doyle AC, editor. Biological mysteries solved, 2nd ed. London: Science Press; 1991. 477-80p.

Capítulo de livro:

Lachmann B, van Daal GJ. Adult respiratory distress syndrome: animal models. In: Robertson B, van Golde LMG, editores. Pulmonary surfactant. Amsterdam, 2nd ed. Batenburg: Elsevier; 1992. 635-63p.

Teses e dissertações: não são aceitas.

ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Todas as ilustrações (incluindo figuras, tabelas e fotografias) devem ser obrigatoriamente citadas no texto, em lugar preferencial de sua entrada. Enumerá-las em algarismos arábicos. Todas deverão conter título e legenda. Utilizar fotos e figuras em branco e preto, e restringi-las a um máximo de três. Um mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração. Sinais gráficos utilizados nas tabelas, figuras ou siglas devem ter sua correlação mencionada no rodapé. Figuras e tabelas devem ser enviadas em formato que permita edição, segundo recomendação a seguir:

Formato Digital

A carta de submissão, o manuscrito, e tabelas deverão ser encaminhadas no formato DOC (padrão Windows Word); figuras em barras ou linhas deverão ser encaminhadas em Excel (extensão XLS).

Fotos deverão ser digitalizadas com resolução mínima de 300 DPI, em formato JPEG. O nome do arquivo deve expressar o tipo e a numeração da ilustração (Figura 1, Tabela 2, por exemplo). Cópias ou reproduções de outras publicações serão permitidas apenas mediante a anexação de autorização expressa da Editora ou do Autor do artigo de origem.

Ética:

Ao relatar experimentos com seres humanos, indique se os procedimentos seguidos estavam de acordo com os padrões éticos do Comitê responsável pela experimentação humana (institucional ou regional) e com a Declaração de Helsinque de 1975, tal como revista em 1983. Deve-se citar o número de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Registro de Ensaio Clínico:

O Br J Pain respeita as políticas da Organização Mundial de Saúde e da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE- International Committee of Medical Journal Editors) para registro de estudos clínicos, reconhecendo a importância dessas iniciativas para a disseminação internacional de informações sobre pesquisas clínicas com acesso aberto. Assim, a partir de 2012, terão preferência para publicação os artigos ou estudos registrados previamente em uma Plataforma de Registros de Estudos Clínicos que atenda aos requisitos da Organização Mundial de Saúde e da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. A lista de Plataforma de Registros de Estudos Clínicos se encontra no site <http://www.who.int/ictcp/en>, da International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Entre elas está o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), que é uma plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos, em andamento ou finalizados, por pesquisadores brasileiros e estrangeiros, que pode ser acessada no site <http://www.ensaiosclnicos.gov.br>. O número de registro do estudo deve ser publicado ao final do resumo.

Uso de Abreviações:

O título, o resumo e abstract não devem conter abreviações. Quando expressões são extensas no texto, a partir da INTRODUÇÃO não precisam ser repetidas. Após a sua primeira menção no texto, precedida da sigla entre parêntesis, recomenda-se que suas iniciais maiúsculas as substituam.