



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Perfil dos pacientes excluídos nos ensaios clínicos randomizados multicêntricos em Unidade de Terapia Intensiva

Felipe Almeida Ramos

Salvador (Bahia)

Setembro, 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Perfil dos pacientes excluídos nos ensaios clínicos randomizados multicêntricos em Unidade de Terapia Intensiva

Felipe Almeida Ramos

Professor-orientador: Dimitri Gusmão Flôres

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B16, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Setembro, 2012

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca
Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.**

R175 Ramos, Felipe Almeida

Perfil dos pacientes excluídos nos ensaios clínicos randomizados multicêntricos em Unidade de Terapia Intensiva/
Felipe Almeida Ramos. – Salvador, 2012.

Orientador: Dr Dimitri Gusmão Flôres

Trabalho de conclusão de curso – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina, 2012.

1. Cuidado Intensivo. 2. Terapia intensiva 3. Medicina.
Gusmão-D. II Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU:616-083.98

Monografia: **Perfil dos pacientes excluídos nos ensaios clínicos randomizados multicêntricos em Unidade de Terapia Intensiva**

Professor-orientador: Dimitri Gusmão Flôres

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Dimitri Gusmão Flores, Médico do Hospital das Clínicas de Salvador
- Antônio Raimundo Pinto de Almeida, Professor da FMB-UFBA
- Jmary Oliveira Filho, Professor do ICS-UFBA.

Membro Suplente:

- Lucas Quarantini, Professor da FMB-UFBA.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito (apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Setembro, 2012

ÍNDICE

I. RESUMO	2
II. ABSTRACT	3
III. INTRODUÇÃO	4
IV. MATERIAIS E MÉTODOS	5
V. RESULTADOS	8
VI. DISCUSSÃO	16
VII. CONCLUSÃO	17
VIII. REFERÊNCIAS	17

RESUMO

FUNDAMENTAÇÃO: Apesar dos constantes avanços no tratamento do paciente crítico, poucas intervenções positivas foram comprovadas nas unidades de terapia intensiva (UTI). O número crescente de ensaios clínicos com este perfil de doentes frequentemente é acompanhado de uma extensa lista de critérios de exclusão dificultando a validação externa destes estudos.

OBJETIVOS: Determinar o perfil dos pacientes excluídos dos ensaios clínicos randomizados (ECR) multicêntricos em UTI que avaliaram intervenções tendo a mortalidade como desfecho primário.

BASE DE DADOS: Uma estratégia de busca foi aplicada no Registro de Ensaios Controlados na Cochrane Central e no MEDLINE utilizando a interface Pubmed.

ANÁLISE DOS DADOS: Os estudos selecionados foram agrupados em 3 categorias: sepse e choque séptico, disfunções respiratórias, e miscelânea. 63% dos estudos em sepse excluíram pacientes com baixa na imunidade e grávidas. Os pacientes traumatizados, ou com determinadas alterações neurológicas, e com pneumopatias foram excluídos em 67% e 57% dos estudos respectivamente no grupo disfunções respiratórias. Outras populações como cardiopatas e hepatopatas foram excluídas em torno de 30% dos estudos nos três grupos.

CONCLUSÃO: A exclusão de determinadas populações dos estudos intervencionistas em UTI sugere a necessidade de ensaios clínicos que avaliem especificamente tais pacientes, para assim poder estender as intervenções estudadas a essas populações.

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite the constant advances in the treatment of critically ill patients, only few positive interventions have been proven useful in intensive care units (ICU). The increasing number of clinical trials of patients with this profile is often accompanied by an extensive list of exclusion criteria difficult to these external validation studies.

OBJECTIVES: To determine the profile of patients excluded from randomized controlled trials (RCTs) multicentre in ICU that evaluated interventions with mortality as the primary outcome.

DATABASE: A search strategy was applied in the Register of the Cochrane Central Controlled Trials and MEDLINE using the PubMed interface.

ANALYSIS: The selected studies were grouped into three categories: sepsis and septic shock, respiratory, and miscellaneous. 63% of the studies excluded patients with sepsis with low immunity and pregnant women. The trauma patients, or with certain neurological disorders, and lung disease were excluded in 67% and 57% respectively in the studies of respiratory dysfunction. Other populations such as cardiac and liver diseases were excluded around 30% of the studies in the three groups.

CONCLUSION: The exclusion of certain populations of interventional studies in the ICU suggests the need for clinical trials that specifically assess such patients, so they can extend the interventions studied in these populations.

INTRODUÇÃO

Os protocolos e recomendações em relação à ventilação mecânica, controle da glicemia, sedação e analgesia, além de outros, têm sido cada vez mais aplicados no tratamento do paciente crítico¹.

Um estudo revelou que, no Brasil, a mortalidade em um grupo de pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico foi de 24,3%, 34,7% e 52,2% respectivamente². Estes resultados confirmam a gravidade dos pacientes sépticos. Mesmo com a evolução dos ensaios clínicos, as intervenções que comprovadamente melhoram a sobrevida dos pacientes críticos ainda são relativamente escassas³.

Há consideráveis variações nos tratamentos e na prática clínica que cada médico exerce no dia a dia das UTIs. Os estudos intervencionistas em pacientes críticos procuram investigar a eficácia de determinado tratamento na melhora da sobrevida dos pacientes. Cada estudo estabelece, em seu início, critérios de elegibilidade e critérios de exclusão. Tais critérios são baseados em diversos fatores que compreendem a impossibilidade do paciente em continuar no estudo pelo tempo necessário, o não consentimento, as diversas condições metabólicas ou patológicas que possam influir e enviesar os resultados de cada intervenção, entre outros. Situações como gravidez, idade avançada, doenças crônicas, diversas patologias cardíacas e neurológicas são exemplos de condições que se encaixam nos critérios de exclusão de muitos dos estudos realizados em UTI.

Desta forma, é complicado estender os conhecimentos da medicina baseada em evidência, em relação ao tratamento de pacientes críticos, para o perfil dos pacientes excluídos nos ensaios clínicos randomizados multicêntricos em UTI. O manejo dos pacientes encaixados nos critérios de exclusão se torna um desafio ainda maior para médicos e toda equipe no tratamento intensivo.

Esta revisão bibliográfica é um estudo descritivo que analisará os dados referentes aos critérios de exclusão dos pacientes nos ECR multicêntricos em UTI, que tiveram a mortalidade como desfecho primário, publicados até 10 de dezembro de 2010.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada busca por ECRs multicêntricos conduzidos em pacientes adultos em UTI, que utilizaram mortalidade como desfecho primário, publicados até dezembro de 2010 no Registro de Ensaios Controlados na Cochrane Central e no MEDLINE utilizando a interface Pubmed (tabela 1).

Os estudos encontrados foram analisados pelo autor em duas etapas.

Inicialmente, numa primeira etapa, foram avaliados os resumos de cada estudo e excluídos os estudos que não obedeciam aos critérios de seleção (tabela 2).

Numa segunda etapa, os estudos foram analisados segundo a sua metodologia e foram excluídos os que não satisfizeram aos critérios de seleção e não apresentavam critérios de exclusão na leitura dos resumos.

O processo foi detalhado na figura 1.

Depois de selecionados, os estudos foram agrupados quanto à condição patológica investigada em: sepse e choque séptico, disfunções respiratórias e miscelânea. Foram feitas a extração dos dados referentes aos critérios de exclusão e a classificação dos mesmos em categorias (tabela 3).

Tabela 1: Estratégia de busca empreendida

#01 "Intensive care"[Mesh] OR Critical care[Mesh]
#02 "sepsis"[MeSH Terms] OR sepsis[Text Word]
#03 "Respiration, Artificial" [Mesh]
#04 "Respiratory Distress Syndrome, Adult" [Mesh]
#05 (#01 OR #02 OR #03 OR #04)
#06 "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]
#07 "Multicenter Study"[Publication Type]
#08 hasabstract[text]
#09 "humans"[MeSH Terms]
#10 #06 AND #07 AND #08 AND #09
#11 Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]
#12 English[lang] AND "adult"[MeSH Terms]
#13 Search #05 AND #10 AND #11 AND #12

Tabela 2: Critérios de exclusão

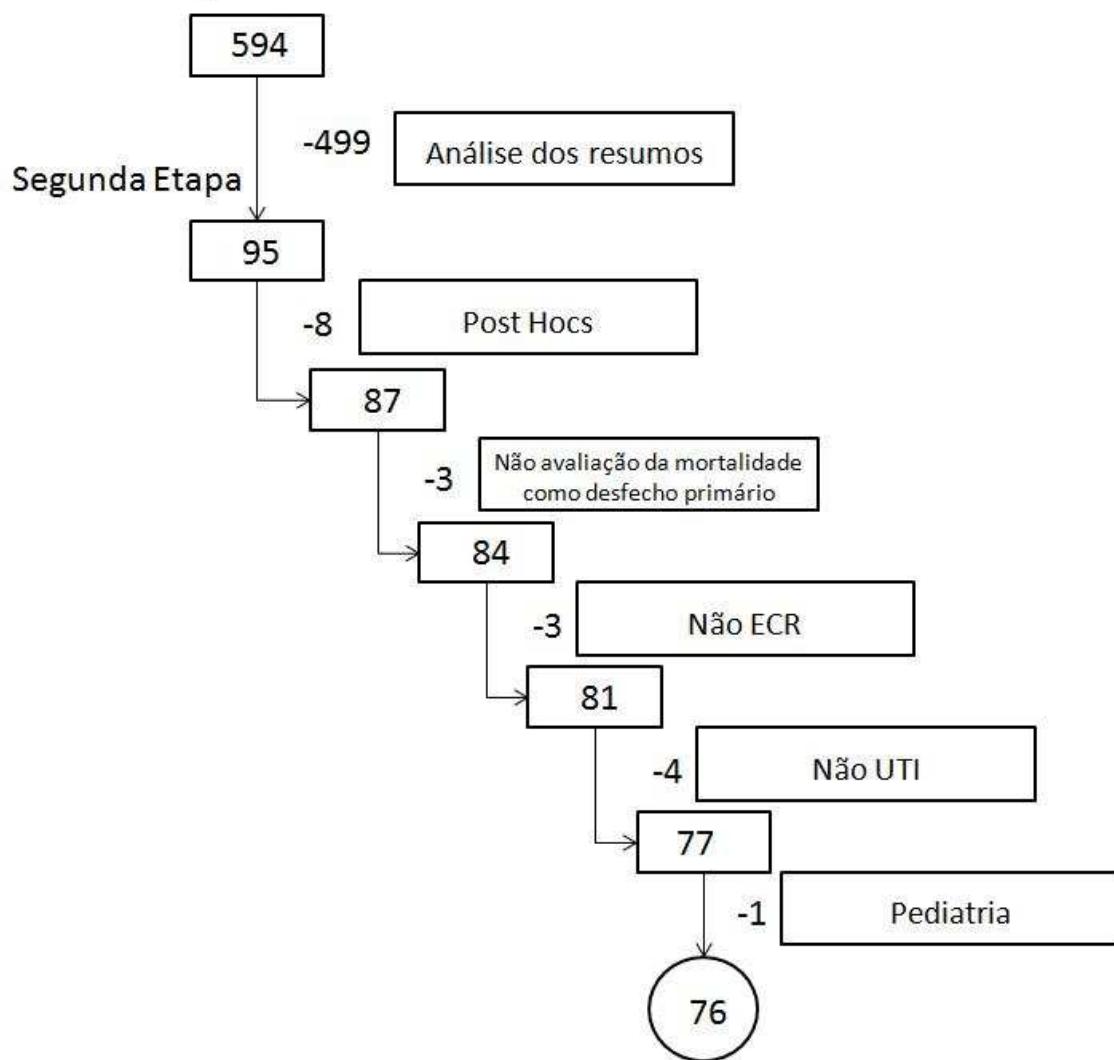
Foram excluídos os estudos que: Não sejam ECRs Não sejam multicêntricos Não sejam em UTI Sejam pediátricos Não tenham a mortalidade como desfecho primário Que tenham menos de 50 pacientes

Tabela 3: Categorias dos critérios de exclusão dos estudos

Idade/peso Alterações na imunidade Gravidez Prognóstico sombrio Trauma ou alterações neurológicas Cardiopatias Doenças renais Hepatopatias Condições relacionadas ao trato respiratório Malignidades Condições relacionadas a transplantes Doenças neuromusculares Hipotensão Condições relacionadas a sangramento

Figura 1

Primeira Etapa



RESULTADOS

Foram encontrados ao fim da pesquisa 594 artigos. Numa primeira etapa foram selecionados 95 artigos e destes foram selecionados 76 numa segunda etapa.

Trinta e três artigos foram alocados no grupo “Intervenção em Sepsis e Choque Séptico” (tabela 4), 30 no grupo “Disfunções respiratórias” (tabela 5) e 13 no grupo “Miscelânea” (tabela 6).

Tabela 4: Intervenção em Sepsis e Choque Séptico

Estudo	Ano da publicação	Número de participantes
1- A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock ⁴	1987.	382 pacientes.
2- Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical of systemic sepsis ⁵	1987.	223 pacientes.
3- Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome ⁶	2002	300 pacientes.
4- Drotrecogin Alfa (Activated) for Adults with Severe Sepsis and a Low Risk of Death ⁷	2005.	2640 pacientes.
5- Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients ⁸	1994.	109 pacientes.
6- A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis ⁹	2010.	274 pacientes.
7- Corticosteroid Treatment and Intensive Insulin Therapy for Septic Shock in Adults ¹⁰	2010.	509 pacientes.
8- E5 Murine Monoclonal Antiendotoxin Antibody in Gram-Negative Sepsis ¹¹	2000.	1090 pacientes.
9- Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis ¹²	2003.	237 pacientes.
10- Gastric tonometry versus cardiac index as resuscitation goals in septic shock: a multicenter, randomized, controlled trial ¹³	2009.	130 pacientes.
11- High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis ¹⁴	2001.	2314 pacientes.
12- Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock ¹⁵	2008.	499 pacientes.
13- IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial ¹⁶	2006.	211 pacientes.
14- Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis ¹⁷	2008.	488 pacientes.
15- Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study ¹⁸	1998.	120 pacientes.
16- Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients ¹⁹	2001.	1342 pacientes.
17- Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis ²⁰	2003.	698 pacientes.

18- Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock ²¹	2004.	797 pacientes.
19- Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial ²²	2007.	330 pacientes.
20- Prophylactic Heparin in Patients with Severe Sepsis Treated with Drotrecogin Alfa (Activated) ²³	2007.	1194 pacientes.
21- Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study ²⁴	2001.	944 pacientes.
22- Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial ²⁵	2004.	1425 pacientes.
23- Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study ²⁶	2007.	653 pacientes.
24- The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock ²⁷	2009.	499 pacientes.
25- The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis ²⁸	1997.	455 pacientes.
26- Treatment of Septic Shock with Human Monoclonal Antibody HA-1A ²⁹	1994.	2199 pacientes.
27- Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock ³⁰	2008.	778 pacientes.
28- An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients ³¹	2000.	176 pacientes.
29- Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: A multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study ³²	1996.	122 pacientes.
30- Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter trial ³³	1997.	696 pacientes.
31- Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock ³⁴	2008.	1879 pacientes.
32- Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab) ² fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels ³⁵	2004.	2634 pacientes.
33 - Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis: Results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial ³⁶	2009.	1379 pacientes.

Tabela 5: Intervenções em disfunções respiratórias

Estudo	Ano da publicação	Número de participantes
34- A multicenter trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome ³⁷	2006.	136 pacientes.
35- Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome ³⁸	1996.	725 pacientes.
36- Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial ³⁹	2010.	110 pacientes.

37- Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults ⁴⁰	2003.	197 pacientes.
38- Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury ⁴¹	2006.	1000 pacientes.
39- Continuous positive airway pressure vs. Pressure support ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized trial ⁴²	2010.	80 pacientes.
40- Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory syndrome ⁴³	1998.	53 pacientes.
41- CPR with Chest Compression Alone or with Rescue Breathing ⁴⁴	2010.	1941 pacientes.
42- Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients ⁴⁵	2008.	123 pacientes.
43- Early Use of the Pulmonary Artery Catheter and Outcomes in Patients With Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome ⁴⁶	2003.	676 pacientes.
44- Effects of Systematic Prone Positioning in Hypoxemic Acute Respiratory Failure ⁴⁷	2004.	791 pacientes.
45- Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome ⁴⁸	2006.	180 pacientes.
46- Exogenous Natural Surfactant for Treatment of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome ⁴⁹	2009.	418 pacientes.
47- Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide ⁵⁰	2006.	385 pacientes.
48- Ketoconazole for Early Treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome ⁵¹	2000.	234 pacientes.
49- Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome ⁵²	2010.	340 pacientes.
50- Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: Results of the STRIVE study ⁵³	2004.	492 pacientes.
51- Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial ⁵⁴	2009.	144 pacientes.
52- Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Respiratory Failure after Extubation ⁵⁵	2004.	221 pacientes.
53- Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema ⁵⁶	2008.	1069 pacientes.
54- Noninvasive vs Conventional Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure : A Multicenter, Randomized Controlled Trial ⁵⁷	2005.	64 pacientes.
55- Partial Liquid Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome ⁵⁸	2006.	311 pacientes.
56- Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome ⁵⁹	2008.	767 pacientes.
57- Prone Positioning in Patients With Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome ⁶⁰	2009.	342 pacientes.
58- Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury ⁶¹	2006.	1000 pacientes.
59- Tidal Volume Reduction for Prevention of Ventilator-induced Lung Injury in Acute Respiratory Distress Syndrome ⁶²	1998.	116 pacientes.
60- Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome ⁶³	2008.	983 pacientes.

61- A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome a randomized, control ⁶⁴	2006	311 pacientes.
62- Gastric intramucosal pH as a therapeutics index of tissue oxygenation in critically ill patients ⁶⁵	1992.	260 pacientes.
63 - A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial ⁶⁶	2009.	1069 pacientes.

Tabela 6: Miscelânea

Intervenção	Ano da publicação	Número de participantes
64- Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study ⁶⁷	2006.	6045 pacientes.
65- Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery ⁶⁸	2004.	1051 pacientes.
66- Increase mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults ⁶⁹	1999.	247 pacientes.
67- Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial ⁷⁰	2008.	316 pacientes.
68- Levofloxacin does not decrease mortality in Staphylococcus aureus bacteraemia when added to the standard treatment: a prospective and randomized clinical trial of 381 patients ⁷¹	2006.	381 pacientes.
69- The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial ⁷²	2006.	401 pacientes.
70- The Procalcitonin And Survival Study (PASS) – A Randomised multi-center investigator-initiated trial to investigate whether daily measurements biomarker Procalcitonin and pro-active diagnostic and therapeutic responses to abnormal Procalcitonin levels, can improve survival in intensive care unit patients. ⁷³	2008.	703 pacientes.
71- Second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: Results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial ⁷⁴	1995.	847 pacientes.
72 - Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial ⁷⁵	2006.	326 pacientes.
73- A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. ⁷⁶	1992.	445 pacientes.
74 – Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients ⁷⁷	2010.	348 pacientes.
75- A multicenter, randomized, controlled trial of transfusion requirements in critical care. ⁷⁸	1999.	838 pacientes.
76- Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock ⁷⁹	1999.	112 pacientes.

Sepse e Choque Séptico:

Dos trinta e três estudos neste grupo, onze (33%)^{4, 8, 9, 16, 17, 21, 28, 29, 30, 32, 35} apresentaram alguma restrição quanto à idade ou peso.

Dez estudos (30%)^{6, 8, 9, 11, 14, 17, 20, 22, 30, 35} excluíram pacientes com alguma cardiopatia, como infarto agudo do miocárdio (IAM)^{9, 11, 14, 22} e insuficiência cardíaca congestiva^{9, 17, 20, 30, 35}, por exemplo.

Vinte e dois estudos (66%)^{4, 5, 6, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 35} excluíram pacientes em condições de baixa imunidade como AIDS^{6, 17, 22, 31, 35}, HIV+^{9, 11, 19, 28}, uso de terapia imunossupressora^{9, 14, 15, 17, 19, 24, 27, 28, 31, 34}, uso de corticóides^{5, 6, 15, 16, 25, 32, 34, 35}, queimaduras^{4, 15, 20, 24, 25, 29, 32, 35}, entre outras.

Vinte e um estudos (63%)^{4, 6, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 28, 29, 30, 32, 34, 35, 36} excluíram pacientes grávidas e oito dos trinta e três (24%)^{9, 11, 14, 16, 20, 24, 34, 36} excluíram lactentes.

Dezenove estudos (57%)^{5, 7, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 32, 34, 36} excluíram pacientes com prognóstico reservado, sendo que este prognóstico variou nos estudos desde uma expectativa de vida inferior a 6 horas até uma expectativa inferior a 6 meses.

Nove estudos (27%)^{6, 8, 9, 14, 18, 22, 30, 31, 35} excluíram pacientes com alguma doença maligna.

Dez estudos (30%)^{5, 7, 12, 13, 14, 17, 18, 28, 30, 35} excluíram pacientes com algum trauma ou alteração neurológica, fazendo parte desta categoria pacientes com escore de glasgow inferior a 4¹², escore de APACHE II maior que 25²⁸ ou que sofreram dano neurológico irreversível¹³, politrauma¹⁸, dano cerebral grave³⁰, trauma espinhal^{12, 14} ou craniano^{5, 11}; entre outros.

Cinco estudos (15%)^{14, 17, 19, 23, 28} excluíram pacientes renais e oito (24%)^{9, 14, 18, 19, 25, 28, 35, 38} excluíram hepatopatas.

Seis estudos (18%)^{7, 14, 19, 20, 28, 34} excluíram pacientes com condições relacionadas a sangramentos como, por exemplo: risco de sangramento⁷, varizes esofágicas⁹, distúrbios de sangramento¹⁴, plaquetas abaixo de 30.000¹⁴, sangramento gastrointestinal²⁸, hemorragia não controlada^{19, 20, 34}.

E seis estudos (18%)^{14, 19, 25, 29, 32, 35} excluíram pacientes transplantados^{14, 29, 32, 35} ou com patologias relacionadas a transplantes como rejeição do órgão transplantado¹⁹ e doença enxerto-hospedeiro²⁵.

Disfunções respiratórias

Dos trinta artigos alocados neste grupo, treze (43%)^{43, 44, 46, 48, 51, 52, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64} apresentaram como critério de exclusão condições relacionadas a idade/peso como por exemplo: idade > 18 anos^{39, 44, 46, 51, 52, 59} e obesidade mórbida^{51, 61, 62, 63}.

Catorze estudos (47%)^{38, 39, 42, 43, 46, 47, 51, 53, 54, 61, 62, 63, 64, 65} excluíram pacientes com alguma cardiopatia como, por exemplo: insuficiência ventricular direita³⁸, IAM^{39, 42, 46, 61}, insuficiência coronária⁴³, isquemia miocárdica⁵¹, angina instável⁵⁴, entre outros.

Sete estudos (23%)^{38, 40, 48, 51, 59, 61, 62} excluíram pacientes com imunidade deficiente: queimaduras^{48, 51, 59, 61}, neutropenia^{40, 59}, HIV+³⁸, AIDS^{38, 40, 48, 62}, terapia com corticóides^{40, 48} entre outros.

Onze estudos (37%)^{37, 39, 40, 48, 49, 51, 52, 59, 61, 62, 64} excluíram grávidas.

Quinze estudos (50%)^{37, 38, 39, 40, 41, 43, 46, 47, 48, 49, 53, 61, 63, 64} excluíram pacientes com prognóstico sombrio, sendo que este variou desde expectativa de vida de 24 horas até seis meses.

As malignidades estiveram presentes como critério de exclusão em sete estudos (23%)^{39, 41, 42, 51, 53, 61, 64}.

Vinte estudos (67%)^{37, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 67} excluíram pacientes que sofreram algum tipo de trauma ou apresentaram alguma alteração neurológica como, por exemplo: fratura pélvica ou espinhal^{37, 60}, doenças neuromusculares^{39, 41, 43, 61, 63, 64}, hipertensão intracraniana^{37, 39, 43, 49, 51, 52, 59, 60, 62, 63, 66}, entre outras.

Dezessete estudos (57%)^{38, 39, 41, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 51, 52, 55, 59, 61, 62, 63, 66} excluíram pacientes com diversas condições relacionadas ao trato respiratório como, por exemplo: pneumopatias^{42, 48, 63}, deformidades faciais³⁹, ventilação mecânica^{49, 52, 59, 63}, pneumectomia⁴⁹, entre outras.

Quatro estudos (13%)^{38, 41, 61, 62} excluíram pacientes renais e sete (23%)^{39, 48, 51, 52, 53, 59, 62} hepatopatas.

As condições relacionadas a transplantes foram critérios de exclusão em oito estudos (27%)^{39, 48, 51, 52, 59, 60, 61, 62}.

Miscelânea

De um total de treze artigos, seis (46%)^{68, 71, 74, 76, 78, 79} excluíram pacientes por dados de idade/peso.

Seis estudos (46%)^{71, 72, 73, 76, 78, 79} excluíram grávidas.

As cardiopatias estiveram presentes nos critérios de exclusão de três estudos (23%)

Seis estudos (46%)^{69, 71, 72, 74, 76, 79} excluíram pacientes com baixa imunidade por condições como: queimaduras^{69, 79}, neutropenia^{71, 72, 76}, terapia com corticóides⁶⁹, AIDS ou HIV+⁷¹.

Três estudos (23%)^{65, 66, 74} excluíram pacientes por seu prognóstico reservado.

Sete estudos (53%)^{64, 69, 71, 75, 76, 78, 79} utilizaram condições traumáticas ou neurológicas como critérios de exclusão como, por exemplo: trauma espinhal^{75, 76}, dano cerebral ou de SNC^{64, 69, 79}, epilepsia^{71, 78}, entre outras.

Hepatopatas foram excluídos de quatro estudos (30%)^{69, 73, 74, 78}.

Figura 2: Critérios de exclusão – Seps e Choque Séptico

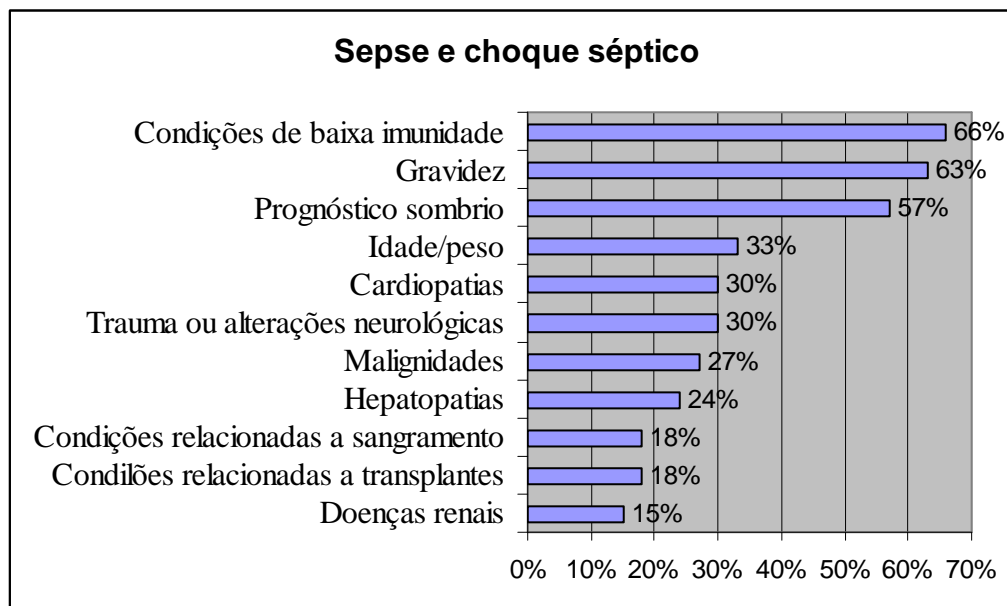


Figura 3: Critérios de exclusão: Disfunções respiratórias

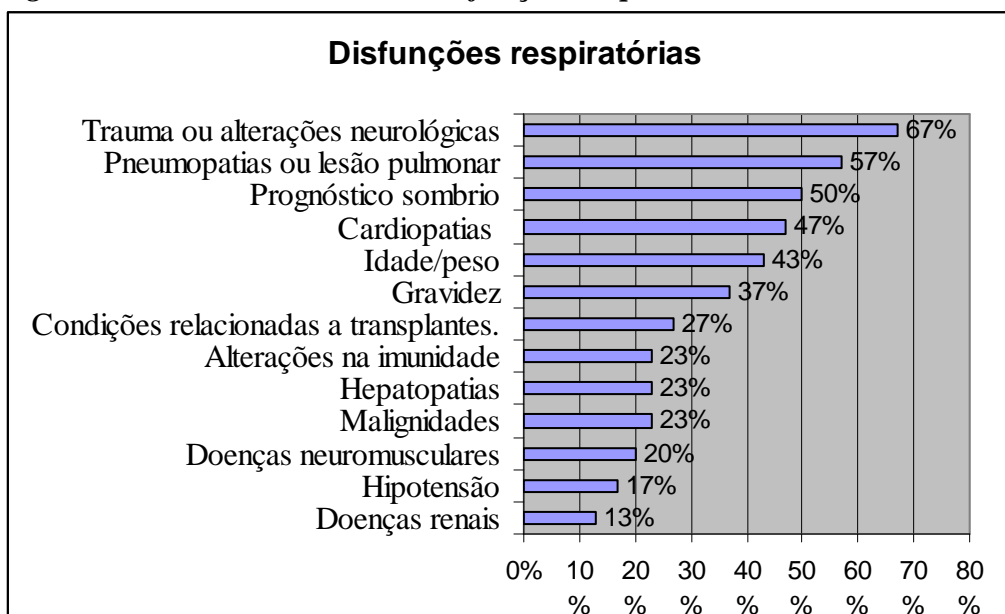
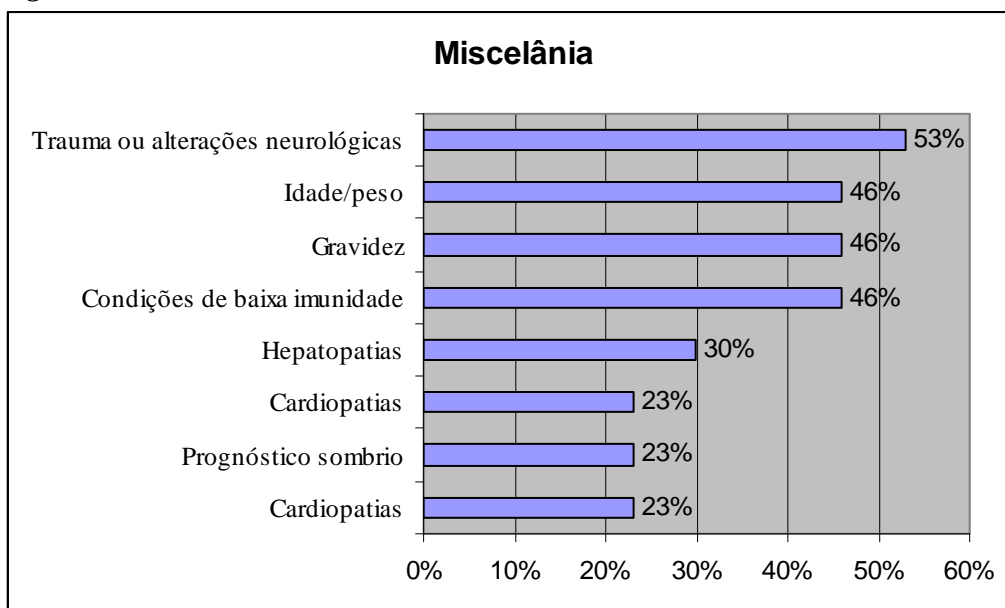


Figura 4: Critérios de exclusão - Miscelânea



DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que grande parte dos estudos randomizados multicêntricos em UTI exclui populações que estão frequentemente presentes no ambiente de cuidado ao paciente crítico. Pacientes grávidas, imunocomprometidos e traumatizados foram os mais comumente excluídos em grande parte dos estudos de sepse e choque séptico, e disfunções respiratórias. Os três grupos analisados excluíram cardiopatas, hepatopatas e doentes renais em semelhante proporção, mostrando como a presença de comorbidades influi na seleção das amostras.

Provavelmente, a principal causa da exclusão de pacientes com determinadas condições é a possível influência destas na resposta à intervenção observada. Outra possibilidade é que a intervenção ponha em perigo a vida do paciente devido à condição que este apresenta.

Os estudos de Sepse e Choque Séptico excluíram, em sua grande maioria, grávidas e pacientes com baixa imunidade. É sabido que as grávidas apresentam fisiologicamente uma redução na sua imunidade. Assim, as intervenções feitas em Sepse e Choque Séptico como, por exemplo, infusão de corticóides, poderiam reduzir a imunidade a um nível não desejável.

No grupo de Disfunções respiratórias, os grandes excluídos foram pacientes traumatizados ou com alguma alteração neurológica (67%). A justificativa é, possivelmente, a necessidade de integridade nas estruturas do sistema nervoso central e nas estruturas de condição para se avaliar estratégias de ventilação por exemplo. Assim, também as doenças neuromusculares separadamente foram excluídas em 20% dos estudos.

Outras comorbidades de diversos sistemas (cardiopatias, hepatopatias, entre outras) também estiveram presentes em quantidade considerável dos estudos analisados.

Um aspecto desta revisão a se ressaltar é a pouca objetividade das categorias em que foram agrupados os estudos, e os critérios de exclusão, como por exemplo, as categorias condições de baixa imunidade, e trauma ou alterações neurológicas. Tal classificação agrupa doentes com patologias e condições distintas não permitindo a análise de cada intervenção em cada situação específica. Uma separação mais detalhada dos diversos critérios de exclusão talvez chegasse a conclusões mais detalhadas, como

por exemplo separar AIDS e HIV como categorias individualizadas e não juntas na categoria condições de baixa imunidade

Há de se destacar que apesar do panorama acima descrito, estudos analisando intervenções em populações específicas também têm sido feitos^{16, 80}.

CONCLUSÃO

A exclusão de tantas condições, patológicas ou não, faz com que seja difícil extrapolar as conclusões de cada estudo para a população encontrada nas UTIs, ou seja, compromete a validade externa desses estudos. Atualmente, com a maior longevidade da população em geral, a presença de diversas comorbidades se tornou uma realidade principalmente nos ambientes de cuidado intensivo. Há pacientes cada vez mais velhos, com um número maior de comorbidades. Assim, é importante que as intervenções aprovadas pelas evidências possam ser estendidas a esse perfil de pacientes, cada vez mais prevalente.

REFERÊNCIAS

1. Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med* 2005; 33:1225–1229.
2. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R251-60. Epub 2004 Jun 15.
3. Gustavo A. Ospina-Tascón, MD; Gustavo Luiz Büchele, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD: Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: Doomed to fail? *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1311-22.Study
4. Roger C. Bone, M.D., Charles J. Fisher, Jr., M.D., Terry P. Clemmer, M.D., Gus J. Slotman, M.D., Craig A. Metz, M.S., Robert A. Balk, M.D., and the Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987; 317:653-8.
5. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med*. 1987; 317:659-6.5
6. Annane D, Azoulay E. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA*. 2005;288:862-871.

7. Michelle A. Hayes, F.R.C.A., Andrew C. Timmins, F.R.C.A., Ernest H.S. Yau, F.R.C.A., Mark Palazzo, F.R.C.A., Charles J. Hinds, F.R.C.A., and David Watson, F.R.C.A.. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330:1717-22.
8. Levy H, Ph D, Talwar D, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) for Adults with Severe Sepsis and a Low Risk of Death. *N Engl J Med.* 2005;353:1332-41.
9. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis*. *Critical Care Medicine.* 2010;38(8):1685-1694.
10. Trial ARC, Shock E, Major ISA. Corticosteroid Treatment and Intensive Insulin Therapy for Septic Shock in Adults. *JAMA.* 2010;303(4):341-348.
11. Angus DC, Birmingham MC, Balk RA, et al. E5 Murine Monoclonal Antiendotoxin. *JAMA.* 2000;283(13):1723-1730.
12. Rt BRIEFREPO. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Critical Care.* 2003;29:834-840.
13. Palizas F, Dubin A, Regueira T, et al. Gastric tonometry versus cardiac index as resuscitation goals in septic shock□: a multicenter , randomized , controlled trial. *Critical Care.* 2009, 13:R44.
14. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis. *Intensive Care Med.* (1998) 24:336-342.
15. Kalenka A, Forst H, Ph D, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
16. Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al. IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial*. *Critical Care Medicine.* 2006;34(5):1319-1325.
17. Meier-hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *Journal of Medicine (Cincinnati).* 2008:125-139.
18. Arlati S, Casella G, Carugo D, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and / or postsurgical complications: a controlled. *Intensive Care Med* (1998) 24:336-342.
19. Abraham E, Laterre P-françois, Garbino J, et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Critical Care Medicine.* 2001;29(3):503-510.
20. Root RK, Lodato RF, Patrick W, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis *Critical Care Medicine.* 2003;31:367-373.
21. López A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Critical Care Medicine.* 2004;32(1):21-30.
22. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock□: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 676–84.
23. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al. Setting□: Eighty-four intensive care units in academic medical. *Critical Care Medicine.* 2001;29(4):765-769.

24. Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Prophylactic Heparin in Patients with Severe Sepsis Treated with Drotrecogin Alfa (Activated). *Critical Care Medicine*. (6).
25. Opal S, Laterre P-francois, Abraham E, et al. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial*. *Critical Care Medicine*. 2004;32(2).
26. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study*. *Critical Care Medicine*. 2007;35(12):2693-2701.
27. Cuthbertson BH, Sprung CL, Garfield M, Vincent JL. The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Annals of Internal Medicine*. 2009:1868-1876.
28. Gordon R. Bernard, M.D., Arthur P. Wheeler, M.D., James A. Russell, M.D., Roland Schein, M.D., Warren R. Summer, M.D., Kenneth P. Steinberg, M.D., William D. Dupont, Ph.D., and Bridget B. Swindell, R.N, for the Ibuprofen in Sepsis Study Group. THE EFFECTS OF IBUPROFEN ON THE PHYSIOLOGY AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH SEPSIS. *N Engl J Med*. 1997;336:912-8.
29. Randomized A, Trial P-controlled, Mccloskey RV, et al. Annals of Internal Medicine Treatment of Septic Shock with Human Monoclonal Antibody HA-1A. *Ann Intern Med*. 1994; 121:1-5.
30. James A. Russell, M.D., Keith R. Walley, M.D., Joel Singer, Ph.D., Anthony C. Gordon, M.B., B.S., M.D., Paul C. Hébert, M.D., D. James Cooper, B.M., B.S., M.D., Cheryl L. Holmes, M.D., Sangeeta Mehta, M.D., John T. Granton, M.D., Michelle M. Storms, B.Sc.N., Deborah J. Cook, M.D., Jeffrey J. Presneill, M.B., B.S., Ph.D., and Dieter Ayers, M.Sc., for the VASST Investigators. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
31. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, Dal Nogare A, Nasraway S, Berman S, Cooney R, Levy H, Baughman R, Rumbak M, Light RB, Poole L, Allred R, Constant J, Pennington J, Porter S.. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet*. 1998 Mar 28;351(9107):929-33.
32. Galbán, Cristóbal MD; Montejo, Juan Carlos MD; Mesejo, Alfonso MD; Marco, Pilar MD; Celaya, Sebastián MD; Sánchez-Segura, Juan M MDa; Farré, Magí MD; Bryg, David J. PhD. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2000 Mar;28(3):643-8.
33. Reinhart, Konrad MD; Wiegand-Lohnert, Carola MD; Grimminger, Friedrich MD; Kaul, Martin MD; Withington, Stuart MD; Treacher, David MD; Eckart, Joachim MD; Willatts, Sheila MD; Bouza, Carmen MD; Krausch, Dietmar MD; Stockenhuber, Felix MD; Eiselstein, Jurgen; Daum, Lothar PhD; Kempeni, Joachim MD. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: A multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med*. 1996; 24:733-742.
34. Opal, Steven M. MD; Fisher, Charles J. Jr, MD, FCCM; Dhainaut, Jean-Francois A. MD, PhD; Vincent, Jean-Louis MD, PhD, FCCM; Brase, Rainer

- MD; Lowry, Stephen F. MD; Sadoff, Jerald C. MD; Slotman, Gus J. MD, FCCM; Levy, Howard MD; Balk, Robert A. MD, FCCM; Shelly, Maire P. FRCA; Pribble, John P. PharmD; LaBrecque, John F. PhD; Lookabaugh, Janice MPH; Donovan, Hugh BS; Dubin, Howard MD, FCCM; Baughman, Robert MD; Norman, James MD; DeMaria, Eric MD; Matzel, Klaus MD; Abraham, Edward MD, FCCM; Seneff, Michael MD. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis. *Crit Care Med*. 1997 Jul;25(7):1115-24.
35. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, et al. Setting□: One hundred fifty-seven intensive care units in the. *Critical Care Medicine*. 2004;32(11):2173-2182.
 36. Dellinger RP, Tomayko JF, Angus DC, et al. Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis: Results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial. *Crit Care Med*. 2009; 37:2929 –2938.
 37. Blanch L, Rialp G, Gordo F, et al. A Multicenter Trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 173. pp 1233–1239, 2006.
 38. Antonio Anzueto, M.D., Robert P. Baughman, M.D., Kalpalatha K. Guntupalli, M.D., John G. Weg, M.D., Herbert P. Wiedemann, M.D., Antoni Artigas Raventós, M.D., François Lemaire, M.D., Walker Long, M.D., David S. Zaccardelli, Pharm.D., and Edward N. Pattishall, M.D., for the Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. AEROSOLIZED SURFACTANT IN ADULTS WITH SEPSIS-INDUCED ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *The New England Journal of Medicine*. 1996;334:1417-21
 39. XI Xiu-ming, JIANG Li, ZHU Bo and the RM group. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients. *Chin Med J*. 2010;123(21):3100-3105.
 40. Chastre J, Wolff M, Thomas F, Wermert D, Clementi E. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults. *JAMA*. 2003;290(19):2588-2598.
 41. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564-75.
 42. Ferrari G, Milan A, Groff P, et al. Reports CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE VS . PRESSURE SUPPORT VENTILATION IN ACUTE CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA. *The New England Journal of Medicine*. 2010;39(5):676-684.
 43. Marcelo Britto Passos Amato, M. D., Carmen Silvia Valente Barbas, M.D., Denise Machado Medeiros, M.D., Ricardo Borges Magaldi, M.D., Guilherme de Paula Pinto Shettino, M.D., Geraldo Lorenzi-Filho, M.D., Ronaldo Adib Kairalla, M.D., Daniel Deheinzelin, M.D., Carlos Munoz, M.D., Roselaine Oliveira, M.D., Tereza Yae Takagaki, M.D., and Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, M.D.. EFFECT OF A PROTECTIVE-VENTIL ATION STRATEGY ON MORTALITY IN THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME EFFECT OF A PROTECTIVE-VENTILATION STRATEGY ON MORTALITY IN THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *The New England Journal of Medicine*. 1998;338:347-54.
 44. Thomas D. Rea, M.D., Carol Fahrenbruch, M.S.P.H., Linda Culley, B.A., Rachael T. Donohoe, Ph.D., Cindy Hambly, E.M.T., Jennifer Innes, B.A.,

- Megan Bloomingdale, E.M.T., Cleo Subido, Steven Romines, M.S.P.H., and Mickey S. Eisenberg, M.D., Ph.D. CPR with Chest Compression Alone or with Rescue Breathing. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363:423-33.
45. Similowski T, Chardon P, Costa M-alyette, Thie G, Durand-zaleski I. Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. *Intensive Care Med* (2008) 34:1779-1787.
 46. Richard C, Anguel N, Deye N, Combes A. Early Use of the Pulmonary Artery Catheter and Outcomes in Patients With Shock. *JAMA*. 2003;290(20):2713-2720.
 47. Martin O, Renault A. Effects of Systematic Prone Positioning in Hypoxemic Acute Respiratory Failure. 2004;292(19):2379-2387.
 48. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:1671-84.
 49. Kesecioglu J, Beale R, Stewart TE, et al. Exogenous Natural Surfactant for Treatment of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 180. pp 989–994, 2009.
 50. Angus DC, Clermont G, Linde-zwirble WT, et al. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide*. *Critical Care Medicine*. 2006;34(06):2883-2890.
 51. Trial ARC. Ketoconazole for Early Treatment of Acute Lung Injury and Acute. *JAMA*. 2000;283:1995-2002
 52. Perrin G, Loundou A, Ph.D., et al. Neuromuscular blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363: 1107-1116.
 53. Zeiher BG, Artigas A, Vincent J-louis, Dmitrienko A. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: Results of the STRIVE study. *Critical Care Medicine*. 2004; 32:1695–1702.
 54. Mcevoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD□: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64:561-566.
 55. Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Respiratory Failure after Extubation. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350:2452-60.
 56. Gray A, Goodacre S, Ph D, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359:142-51.
 57. Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, et al. Partial Liquid Ventilation in Adult Patients. *Critical Care Medicine*. 2006;173:882-889.
 58. Trial RC, Honrubia T, López FJG, et al. Noninvasive vs Conventional Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure□: A Noninvasive vs Conventional Mechanical Ventilation in Acute. *Chest*. 2005; 128:3916-3924.
 59. Mercat A, Richard J-christophe M, Vielle B. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury. *JAMA*. 2008;299(6) :646-655.
 60. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone Positioning in Patients With Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(18):1977-1984.
 61. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome(ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-Artery versus Central

- Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:2213-24.
62. Brochard L, Roudot-thoraval F, Roupie E, et al. Tidal Volume Reduction for Prevention of Ventilator-induced Lung Injury in. *AM J RESPIR CRIT CARE MED*. 1998;158:1831–1838.
 63. Meade MO, Cook DJ, Arabi YM, et al. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes , Recruitment Maneuvers , and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury. *JAMA*. 2008;299(6):637-645.
 64. C Kacmarek RM, Aguirre-jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Critical Care Medicine*. 2006;34(5):1311-1318.
 65. Guillermo Gutierrez, Fernando Palizas, Guillermo Doglio, Nestor Wainsztein, Antonio Galesio, Juan Pacin, Arnaldo Dubin, Eduardo Schiavi, Miguel Jorge, Jorge Pusajo, Francisco Klein, Eduardo San Roman, Bernardo Dorfman, Juan Shotylender, Rodolfo Giniger. Gastric Intramucosal pH as a Therapeutic Index of Tissue Oxygenation in Critically ill patients. *The Lancet*. 1992;339:195-99.
 66. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, et al. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial. *Health Technology Assessment*. 2009;13(33).
 67. Saline versus Albumin Fluid Evaluation Study Investigators. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*. 2006; doi:10.1136/bmj.38985.398704.7C
 68. Hilten JAV, Watering LMGVD, Bockel JHV, et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ*. 2004; doi:10.1136/bmj.38103.735266.55.
 69. JUKKA TAKALA, M.D., PH.D., ESKO RUOKONEN, M.D., PH.D., NIGEL R. WEBSTER, M.D., MICHAEL S. NIELSEN, M.D., DURK F. ZANDSTRA, M.D., GUY VUNDELINCKX, M.D., AND CHARLES J. HINDS, M.D.. INCREASED MORTALITY ASSOCIATED WITH GROWTH HORMONE TREATMENT IN CRITICALLY ILL ADULTS. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341:785-792.
 70. Lins RL, Elseviers MM, Niepen PVD, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:512-518.
 71. Koivula I, Kauma H, Rintala E, Lumio J. Levofloxacin does not decrease mortality in Staphylococcus aureus bacteraemia when added to the standard treatment: a prospective and randomized clinical trial of 381 patients. *Journal of Internal Medicine*. 2006;259:179-190.
 72. Stoutenbeek CP, Saene HKFV, Little RA, Whitehead A. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2007;35:261-270.
 73. Bone, Roger C. MD FCCM; Balk, Robert A. MD FCCM; Fein, Alan M. MD FCCM; Perl, Trish M. MD; Wenzel, Richard P. MD; Reines, H. David MD FCCM; Quenzer, Ronald W. MD; Iberti, Thomas J. MD FCCM*; Macintyre,

-
- Neil MD; Schein, Roland M. H. MD FCCM. Second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin. *Crit Care Med.* 1995; 23:994-1006.
74. Jensen J-ulrik, Lundgren B, Hein L, et al. The Procalcitonin And Survival Study (PASS) – A Randomised multi-center investigator-initiated trial to investigate whether daily improve survival in intensive care unit patients . Calculated sample size (target population): 1000 patients. *BMC Infectious Diseases.* 2008;10(July):1-10.
75. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al. Early enteral immunonutrition vs . parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis□: a randomized clinical trial. *Journal of Nutrition, Health & Aging, The.* 2006;32:1191-1198.
76. H. Gastinne, M.D., M. Wolff, M.D., F. Delatour, M.D., F. Faurisson, M.D., and S. Chevret, M.D.,for the French Study group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. *The New England Journal of Medicine.* 1992;326:594-9.
77. Multicenter A, Trial RC, Jansen TC, et al. Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;Vol 182. pp 752–761.
78. Paul C. Hébert, M.D., George Wells, Ph.D., Morris A. Blajchman, M.D., John Marshall, M.D., Claudio Martin, M.D., Giuseppe Pagliarello, M.D., Martin Tweedale, M.D., Ph.D., Irwin Schweitzer, M.Sc., Elizabeth Yetisir, M.Sc., and Transfusion Requiriments in Critical Care Investigators For The Canadian Critical Care Trials Group. A MULTICENTER , RANDOMIZED , CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE. *The New England Journal of Medicine.* 1999;409-417.
79. Edward P. Sloan; Max Koenigsberg; David Gens; et al. Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin (DCLHb) in the Treatment of Severe Traumatic Hemorrhagic Shock: A Randomized Controlled Efficacy Trial. *JAMA.* 1999;282(19):1857-1864.
80. Yaseen M. Arabi MD, Abdulrahman Aljumah MD, Ousama Dabbagh MD, Hani M. Tamim PhD, Asgar H. Rishu MBBS, Abdulmajeed Al-Abdulkareem MD, Bandar Al Knawy MD, Ali H. Hajeer PhD, Waleed Tamimi PhD, Antoine Cherfan PharmD. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *Canadial Medical Association Journal.* 2010; 182(18).