

Artigo de Revisão

EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NO DESMAME E EXTUBAÇÃO DE PACIENTES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

EFFECT OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON WEANING AND EXTUBATION OF PATIENTS ON MECHANICAL VENTILATION: A LITERATURE REVIEW

Jaenisch RB, Schmiedel JE. Efeito do treinamento muscular inspiratório no desmame e extubação de pacientes em ventilação mecânica: uma revisão de literatura. R. Perspect. Ci. e Saúde 2017;2(2): 85-94.

Resumo: A ventilação mecânica (VM), método de suporte para o tratamento de melhora das trocas gasosas e diminuição do trabalho respiratório, se prolongada, pode gerar desuso da musculatura diafragmática, dificultando o processo de desmame e extubação de pacientes nessa condição. Estudos apontam que o treinamento muscular inspiratório (TMI) com o equipamento *Threshold* pode reverter esta situação, contribuindo para a melhora de parâmetros preditores de sucesso para o desmame e extubação da VM. Para a revisão da literatura foi realizada uma busca de artigos científicos através das bases de dados MEDLINE, LILACS e PEDro, sendo incluídos os ensaios clínicos randomizados (ECRs) a partir de 2010, em que o TMI com o equipamento *Threshold* tenha sido realizado em pacientes em VM. Dos artigos identificados, foram selecionados 4 ECRs já aplicados e um estudo piloto ECR ainda não aplicado, totalizando análise com 230 pacientes. Foram analisados os efeitos do TMI com dispositivo *Threshold versus* grupo controle. Os estudos selecionados demonstram divergência de protocolos, porém, evidenciam melhora da força muscular inspiratória (P_{Imáx}) e índice de Tobin (Fr/Vc), com diminuição do tempo de desmame e permanência no centro de tratamento intensivo (CTI), predizendo sucesso de desmame e extubação da VM e redução do índice de mortalidade. Os estudos demonstram que o TMI com dispositivo *Threshold* é eficaz para a melhora de preditores de sucesso de desmame e extubação da VM, sendo uma importante ferramenta a ser inserida em protocolos no CTI.

Palavras-Chaves: Treinamento muscular respiratório, Desmame, Extubação, Ventilação mecânica.

Abstract: Mechanical ventilation (MV), a supportive method for the treatment of gas exchange and a decrease in respiratory work, if prolonged, may lead to the disuse of the diaphragmatic muscles, making it difficult to wean and extubate patients. Studies indicate that inspiratory muscle training (IMT) with *Threshold* equipment can reverse this situation, contributing to the improvement of predictive parameters of success for weaning and extubation of MV. For the review of the literature, a search of scientific articles through the MEDLINE, LILACS and PEDro databases was carried out. Randomized

Rodrigo Boemo Jaenisch¹

Jéssica Essvein
Schmiedel²

¹ Universidade Federal de
Santa Maria

² Centro Universitário La
Salle

clinical trials (RCTs) were included as of 2010, of which IMT with *Threshold* equipment was performed in patients in VM. Of the articles identified were included in this review 4 RCTs and a RCT protocol that was not applied yet, totaling analysis with 230 patients. The effects of IMT with *Threshold* device versus control group were analyzed. The selected studies demonstrate a divergence of protocols, but evidenced an improvement in inspiratory muscle strength (IMS) and Tobin index (Fr / Vc), with a reduction in weaning and in intensive care unit (ICU) time, predicting weaning success and extubation of MV and reduction of mortality rate. The studies demonstrate that IMT with a *Threshold* device is effective for the improvement of predictors of successful weaning and extubation of MV, being an important tool to be inserted in protocols in the ITC.

Keywords: Respiratory muscle training, Weaning, Extubation, Mechanical ventilation.

Introdução

A ventilação mecânica (VM) ou, suporte ventilatório, consiste em um método de suporte para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada ⁽¹⁾. A VM propicia melhora das trocas gasosas e diminuição do trabalho respiratório, podendo ser utilizada de forma não invasiva através de uma interface externa, e de forma invasiva através de um tubo endotraqueal ou cânula de traqueostomia ⁽²⁾.

Desmame se refere ao processo de transição da ventilação artificial para a espontânea de pacientes que permanecem em VM por um tempo superior a 24 horas ⁽³⁾. O processo de desmame se dá em pacientes que toleram um teste de respiração espontânea (TRE) e que podem ou não ser elegíveis para a extubação, no caso da retirada do tubo endotraqueal e decanulação, em pacientes traqueostomizados. Fracasso no desmame ocorre quando há a necessidade de retorno à via aérea artificial em menos de 24 horas após a extubação ⁽³⁾.

O músculo diafragma tem estrutura em forma de cúpula, no qual separa as cavidades torácica e abdominal e é innervado pelo nervo frênico a partir das raízes nervosas de C3 a C5. Considerado o principal músculo da respiração, pode ser acometido por doenças que interferem em sua innervação, contração ou mecânica, o que pode resultar em disfunção diafragmática, desde a perda parcial da capacidade em gerar pressão a perda completa da função ⁽⁴⁾.

Após um período de ventilação mecânica prolongada (VMP) ocorre a degeneração das células musculares diafragmáticas, com consequente piora da capacidade oxidativa em função de uma redução na densidade mitocondrial diafragmática ⁽⁵⁾. A VMP gera a diminuição na produção de força máxima diafragmática e atrofia do diafragma, através da degradação de proteínas diafragmáticas e diminuição da área de secção transversa de todos os tipos de fibras diafragmáticas (I, IIa, IIb/x e IIb), além de aumentar o estresse oxidativo através da oxidação

proteica e peroxidação lipídica ⁽⁶⁾. Em torno de 30% dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) apresentam alguma disfunção diafragmática (DD), sendo na maioria dos casos unilateral, tornando o desmame um processo mais difícil ⁽⁷⁾.

Acredita-se que a VM associada a complicações graves culmine na inatividade muscular diafragmática, sendo este fenômeno denominado disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica (DDIV) ⁽⁸⁾. A DDIV, determinada pela lesão muscular e atrofia diafragmática, prejudica o desmame do suporte ventilatória ^(7,8).

O tratamento das disfunções da musculatura ventilatória tem sido alvo de grande interesse na última década ⁽⁹⁾. Entre as modalidades de tratamento, o treinamento da musculatura ventilatória é frequentemente aplicado na prática clínica, embora seus benefícios ainda permaneçam em debate ⁽⁹⁾.

O treinamento muscular inspiratório (TMI), que pode ser realizado com o equipamento Threshold, tem por objetivo o aumento da força dos músculos inspiratórios, mostrando-se eficaz em diminuir o tempo de desmame de pacientes em VM ⁽¹⁰⁾. O uso do TMI em pacientes dependentes da VM promove o desmame, até mesmo em pacientes mais graves, demonstrando benefícios tanto em casos agudos como na VMP ⁽¹¹⁾.

Alguns estudos analisaram o efeito do TMI em pacientes com VMP por meio do equipamento Threshold, sobre preditores de sucesso para desmame e extubação ⁽¹²⁻¹⁴⁾, contudo ainda não existe consenso sobre seus benefícios frente o tempo de desmame e extubação, tempo de internação no centro de tratamento intensivo (CTI), pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}), índice de Tobin (Fr/Vc) e mortalidade. Assim sendo, o presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os efeitos do treinamento muscular inspiratório, utilizando o equipamento Threshold, em pacientes com ventilação mecânica.

Materiais e métodos

Foi realizada uma revisão de literatura entre julho e novembro de 2013, composta de artigos científicos pesquisados nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (acessada pelo PubMed), LILACS e PEDro. A procura foi desenvolvida com os seguintes termos em inglês: “Inspiratory Muscle Training”; “Respiratory Muscle Training”; “Weaning”; “Extubation”; e “Mechanical Ventilation”.

Foram incluídos na pesquisa artigos oriundos de ensaios clínicos randomizados publicados a partir do ano de 2010, e que utilizaram um protocolo de treinamento muscular inspiratório com o equipamento Threshold, desde o início do desmame até a extubação.

As medidas para avaliação do desfecho foram: tempo de desmame e extubação, pressão inspiratória máxima, índice de Tobin, mortalidade e tempo de internação no CTI.

Resultados e discussão

A busca inicial identificou 412 artigos, dos quais 14 foram incluídos para análise detalhada. Desses, quatro foram excluídos por se tratarem de revisão de literatura, dois por terem sido publicados anteriormente a 2010 e três por se tratarem de análise de séries de casos, restando cinco artigos incluídos na revisão de literatura, totalizando 230 pacientes. A Figura 1 demonstra o fluxograma dos estudos incluídos.

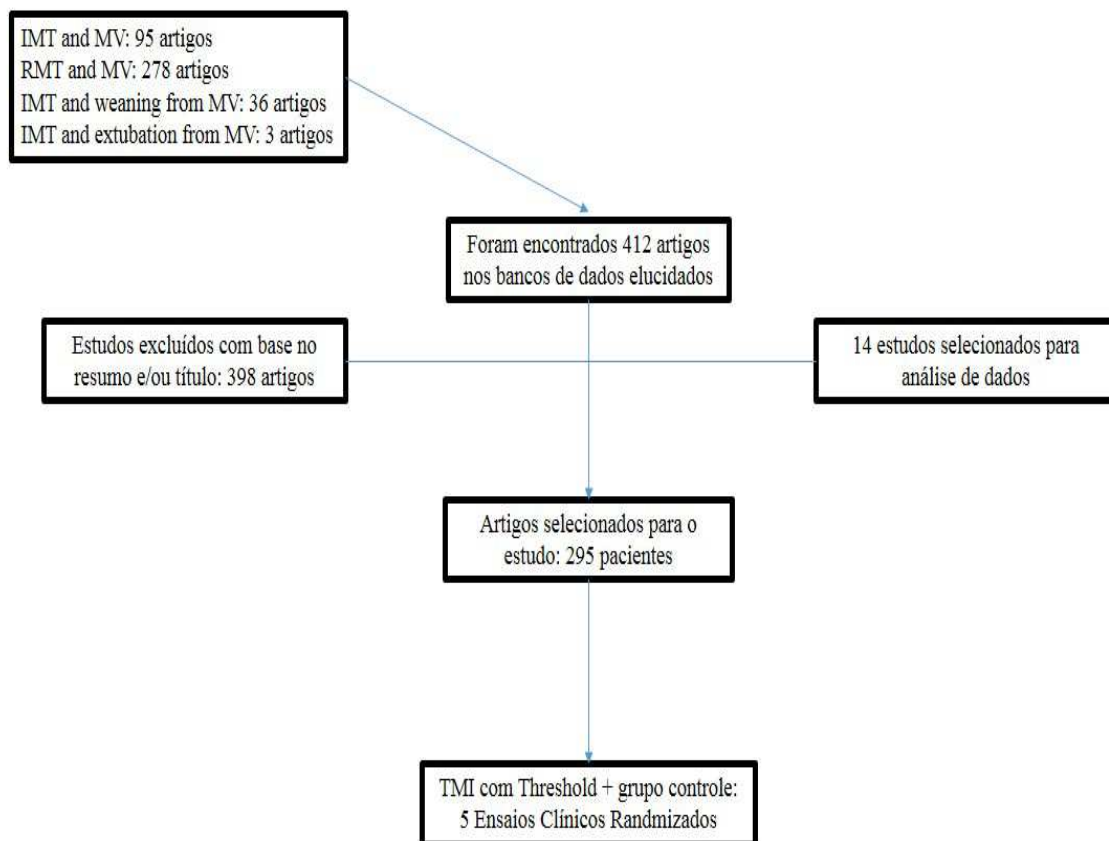


Figura 1: Fluxograma dos estudos incluídos na revisão.

TMI=Inspiratory Muscle Training; RMT=Respiratory Muscle Training; MV=Mechanical Ventilation.

Estudos delineados por meio de ensaios clínicos randomizados (ECRs) demonstraram os efeitos do TMI, através da utilização do equipamento Threshold, que por sua vez tem o objetivo do aumento da força muscular diafragmática, reduzindo o tempo de VM e DDIV,

com consequente diminuição no índice de mortalidade em pacientes internados no CTI. Na tabela 1, identificamos os ECRs utilizados na pesquisa e seus resultados.

A força muscular inspiratória, que foi analisada em todos os artigos, foi obtida através da mensuração da P_{Imáx}, com a utilização de um manovacúômetro, por 25 segundos, com os pacientes em decúbito dorsal e Fowler, obtendo-se as 3 primeiras mensurações, como descrito por Caruso et al⁽¹⁵⁾.

Cader et al⁽¹³⁾ avaliaram o efeito do TMI no processo de extubação de pacientes idosos em VM. Os pacientes que realizaram o protocolo de TMI estavam em VM por pelo menos 48 horas, no modo ventilatório controlado, até o início do desmame, quando se inicia no modo de pressão de suporte (PSV). Após, foram divididos em 2 grupos: grupo experimental, no qual realizou fisioterapia convencional e TMI com o equipamento Threshold IMT; e grupo controle, que recebeu unicamente a fisioterapia convencional. O protocolo de TMI foi iniciado no primeiro dia do processo de desmame da VM, quando o paciente iniciava a VM em PSV, com carga inicial de 30% da P_{Imáx}, aumentando 10% diariamente, durante 5 minutos, 2 vezes ao dia, 7 dias por semana. Os resultados desse estudo demonstraram que, o grupo experimental promoveu a redução do índice de Tobin e aumento da P_{Imáx}, quando comparado ao grupo controle. Além disso, foi observado no grupo experimental o menor tempo de desmame e a menor necessidade da utilização de ventilação mecânica não invasiva (VMNI) após extubação, contudo não houve diferença no sucesso da extubação entre os grupos.

Savi et al.⁽¹⁴⁾ avaliaram o efeito do TMI em pacientes a partir do início do desmame até a extubação. Os pacientes deveriam ter passado por pelo menos 48 horas em VM em modo controlado, onde logo após a passagem para pressão de suporte (PSV), quando iniciado o processo de desmame e extubação, foram divididos em dois grupos: grupo experimental, o qual realizou fisioterapia convencional e TMI com equipamento Threshold; e o grupo controle, que recebeu apenas fisioterapia convencional. O protocolo de TMI era iniciado após a passagem da VM de modo controlado para o modo PSV, com carga inicial de 40% da P_{Imáx}, o qual era realizado duas vezes por dia, sete dias por semana, com 5 séries de 10 respirações, utilizando suporte de oxigênio em tubo T quando necessário. Os resultados do estudo demonstraram que o grupo experimental promoveu aumento da P_{Imáx} e P_{Emáx}, aumento do volume de ar corrente (VC) e menor mortalidade quando comparado ao grupo controle, porém a diferença não foi significativa quanto ao período de desmame e sobre o índice de Tobin. Os autores concluíram que, apesar do período de desmame não diferir

significativamente entre os dois grupos, o TMI com o Threshold é um método adequado para o aumento da força muscular inspiratória e VC em pacientes que estão em VM.

Martin et al. ⁽¹²⁾ compararam duas formas de treinamento muscular ventilatório no processo de desmame de pacientes em VM por pelo menos 72 horas, que já tivessem obtido falha no desmame anteriormente. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: um grupo realizou o TMI com o equipamento Threshold, com protocolo de 4 séries de 6 a 10 respirações, com 2 minutos de descanso com apoio da VM entre cada série, 5 dias por semana, com carga determinada a partir do valor mais alto de pressão vencida pelo paciente. O outro grupo realizou o treinamento com o equipamento Pflex, com 4 séries de 6 a 10 respirações, 5 dias por semana, utilizando como carga o maior diâmetro de abertura em conjunto com um orifício de 3 mm perfurado no corpo do equipamento, com o objetivo de reduzir ainda mais a carga de treino. Ambos os grupos realizaram os protocolos até o momento do desmame, ou até completar 28 dias. Ao final do estudo, verificou-se que o grupo que utilizou o Threshold, quando comparado ao grupo Pflex, apresentou um aumento da PImáx ($P < 0,0001$) e maior número de pacientes desmamados (71% no grupo Threshold e 47% no grupo PFlex).

Cader et al. ⁽¹⁶⁾ avaliaram o processo de desmame em pacientes a partir de 70 anos, que estivessem em VM controlada, por pelo menos 48 horas e entubados por hipoxemia aguda, insuficiência respiratória com PImáx ≤ -20 cmH₂O. O período de desmame foi considerado o tempo desde a passagem da VM do modo controlado para o modo PSV até a extubação. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um grupo controle, o qual recebeu somente cuidados habituais, e um grupo experimental, que recebeu cuidados habituais combinado com TMI. Foram considerados cuidados habituais: mobilização passiva e ativa de membros, compressão torácica com liberação rápida ao final da expiração, aspiração do tubo orotraqueal, posicionamento, hiperinsuflação manual e instilação de soro fisiológico. Já o protocolo de TMI, utilizando um dispositivo Threshold, consistiu de carga com 30% da PImáx, aumentando 10% diariamente, 2 vezes/dia, 7 dias/semana, com duração de 5 minutos, durante todo o período de desmame. A extubação foi realizada quando os seguintes critérios eram alcançados: melhora da insuficiência respiratória, presença de reflexo de tosse, estabilidade hemodinâmica, temperatura corporal adequada, eletrólitos estáveis, não haver administração de agentes vasoativos, RX normal (ausência de pneumotórax, congestão, derrame pleural ou atelectasia), pH entre 7,30 e 7,60, fração inspirada de oxigênio (FiO₂) inferior a 40%, PCO₂ inferior a 60 mmHg e razão da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) pela

FiO₂ de no mínimo 200. Durante todo o período de desmame, a partir da passagem da VM do modo controlado para a pressão de suporte, foi realizada manovacuometria e ventilometria, analisando P_{Imáx} e o índice de Tobin, 1 vez ao dia nos dois grupos, com o paciente em decúbito dorsal e em Fowler, até a extubação. Foi observado um significativo aumento da P_{Imáx} e índice de Tobin, no grupo experimental, diminuindo o tempo de desmame do mesmo em 1,7 dias. Sendo concluído que o TMI em pacientes entubados melhora a força da musculatura inspiratória, e pode reduzir o tempo de desmame.

Bisset et al. ⁽¹⁷⁾ desenvolveram um protocolo a ser realizado em dois ECRs, onde em cada um haveria dois grupos, um grupo intervenção, o qual realizaria TMI com aparelho Threshold IMT 7 dias por semana, efetuando 5 séries de 6 respirações, totalizando menos de 10 minutos por dia, com a carga máxima que suportassem 6 respirações, progredindo conforme tolerância, e um grupo controle, o qual realizaria apenas fisioterapia habitual, que contaria com, exercícios de respiração profunda sem dispositivos de resistência, hiperinsuflação manual, técnicas de depuração de secreção, mobilização assistida e exercícios de membros inferiores e membros superiores. A diferença entre os ECRs é apenas de que no ECR1 os pacientes permaneciam em VM por no mínimo 7 dias, e deveriam retornar ao VM por no máximo 60 segundos entre cada série, e no ECR2, os participantes deveriam ter sido desmamados nos últimos 7 dias, após terem permanecido em VM por no mínimo 7 dias, e não necessitavam retornar ao VM entre as séries. Através da avaliação da P_{Imáx}, BORG Modificada, SF36 e EQ-5D, o objetivo do protocolo será verificar a possível aceleração no processo de desmame de pacientes em VM, redução no tempo de internação no CTI e pós CTI, redução da morbidade e mortalidade, complicações derivadas da VM prolongada e minimizar custos hospitalares.

Ao final da pesquisa, verificamos que todos os estudos inseridos em nossa revisão analisaram P_{Imáx}, com resultados significativamente positivos frente à utilização do TMI. Além disso, observamos resultados satisfatórios quanto ao índice de Tobin e sucesso no desmame com redução no tempo do mesmo.

Apesar de não haver um consenso quanto ao protocolo de TMI com o equipamento Threshold, todos os estudos trazem benefícios quanto aos fatores preditores de sucesso para desmame e extubação em sua utilização.

Tabela1. ECRs incluídos na revisão e seus resultados.

Autores	População do Estudo	Conduta Terapêutica	Variáveis Estudadas	Principais Resultados
Bisset et al, 2012	70 pacientes em cada ECR, em VM por no mínimo 7 dias, com 16 anos ou mais, responsivos e colaborativos, hemodinamicamente estáveis.	ECR1(pré desmame) e ECR2(pós desmame) Cada um com dois grupos, grupo intervenção com TMI utilizando um Threshold IMT e mais fisioterapia convencional, e grupo controle, apenas com fisioterapia convencional.	-Cansaço da musculatura inspiratória. - Dispneia. - Duração da VM. - Tempo de internação pós UTI. - Melhora na qualidade de vida e medidas funcionais.	Não aplicado
Savi et al, 2012	45 pacientes no grupo intervenção e 47 pacientes no grupo controle, acima de 18 anos, em VM no modo controlado por no mínimo 48 horas.	Grupo intervenção realizou TMI com Threshold e mais fisioterapia convencional, e o grupo controle realizou apenas fisioterapia convencional.	- PImáx e PEmáx - Volume corrente (VAC) - Índice de Tobin - Tempo de desmame	TMI contribuiu com aumento da Pimáx e PEmáx e VAC no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle. O grupo intervenção obteve menor tempo de desmame, porém não significante, quando comparado com o grupo controle. O grupo controle apresentou maior necessidade de suporte ventilatório não-invasivo após extubação. Não obteve-se diferença no Índice de Tobin entre os grupos.
Cader et al, 2012	14 pacientes no grupo intervenção e 14 pacientes no grupo controle, em VM por no mínimo 48 horas. (Entubados)	Grupo intervenção realizou TMI com Threshold IMT e mais fisioterapia convencional, e o grupo controle realizou apenas fisioterapia convencional.	- Índice de Tobim. - PIM. - Tempo de desmame e extubação.	TMI contribuiu para aumento significativo na PIM no grupo controle, e ainda mostrou menor necessidade de pressão positiva não-invasiva no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle.
Martin et al, 2011	35 pacientes no grupo intervenção e 34 pacientes no grupo placebo, em VM por no mínimo 72 horas.	Grupo intervenção realizou TMI com Threshold PEP ou IMT (dependendo da pressão suportada pelo paciente), e o grupo placebo utilizou um PFlex com a maior abertura e mais um orifício de 3 mm perfurado no corpo do equipamento.	- PIM. - Tempo de desmame. - Sucesso no desmame.	TMI contribuiu para o aumento da PIM e melhor resultado do desmame de pacientes já com falha no desmame, quando comparados ao grupo placebo.
Cader et al, 2010	21 pacientes no grupo intervenção e 20 pacientes no grupo controle, acima de 70 anos, em VM por no mínimo 48 horas, divididos em 2 grupos. (Entubados)	Grupo intervenção realizou TMI e mais fisioterapia convencional, e o grupo controle apenas fisioterapia convencional.	- PIM. - índice de Tobim. - Tempo de desmame.	TMI contribuiu com o aumento da PIM e aumento do Índice de Tobim, Reduzindo tempo de desmame no grupo intervenção.

O nosso estudo sustenta que, ainda não se tem, de forma satisfatória, uma quantidade de estudos robustos do ponto de vista metodológico para a adequada definição consensual sobre os reais benefícios do TMI, com a utilização do equipamento Threshold, no tratamento do desmame e extubação de pacientes submetidos à VM. Contudo, os resultados analisados nos trabalhos inseridos em nossa revisão de literatura oportunizam a aplicabilidade dessa ferramenta não farmacológica nessa população, principalmente frente ao aumento da PImáx e redução do índice de Tobin, nos quais auxiliam na diminuição do tempo de desmame e extubação.

Referências

1. Carvalho Cea. Ventilação Mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias - III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33(supl 2):17.
2. Mecânica DBdV. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. 2013.
3. Goldwasser Rea. Desmame e Interrupção da Ventilação Mecânica - III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33(Supl 2):9.
4. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *The New England journal of medicine*. 2012;366(10):932-42.
5. Bernard N, Matecki S, Py G, Lopez S, Mercier J, Capdevila X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive care medicine*. 2003;29(1):111-8.
6. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(10):1369-74.
7. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Critical care medicine*. 2011;39(12):2627-30.
8. Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Current opinion in critical care*. 2010;16(1):19-25.
9. Gosselink R, Decramer M. Inspiratory muscle training: where are we? *The European respiratory journal*. 1994;7(12):2103-5.
10. Martin AD, Davenport PD, Franceschi AC, Harman E. Use of inspiratory muscle strength training to facilitate ventilator weaning: a series of 10 consecutive patients. *Chest*. 2002;122(1):192-6.
11. Sprague SS, Hopkins PD. Use of inspiratory strength training to wean six patients who were ventilator-dependent. *Physical therapy*. 2003;83(2):171-81.
12. Martin AD, Smith BK, Davenport PD, Harman E, Gonzalez-Rothi RJ, Baz M, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in

failure to wean patients: a randomized trial. *Critical care*. 2011;15(2):R84.

13. Cader SA, de Souza Vale RG, Zamora VE, Costa CH, Dantas EH. Extubation process in bed-ridden elderly intensive care patients receiving inspiratory muscle training: a randomized clinical trial. *Clinical interventions in aging*. 2012;7:437-43.

14. Savi A, Teixeira C, Silva JM, Borges LG, Pereira PA, Pinto KB, et al. Weaning predictors do not predict extubation failure in simple-to-wean patients. *Journal of critical care*. 2012;27(2):221 e1-8.

15. Caruso P, Friedrich C, Denari SD, Ruiz SA, Deheinzelin D. The unidirectional valve is the best method to determine maximal inspiratory pressure during weaning. *Chest*. 1999;115(4):1096-101.

16. Cader SA, Vale RG, Castro JC, Bacelar SC, Biehl C, Gomes MC, et al. Inspiratory muscle training improves maximal inspiratory pressure and may assist weaning in older intubated patients: a randomised trial. *Journal of physiotherapy*. 2010;56(3):171-7.

17. Bissett BM, Leditschke IA, Paratz JD, Boots RJ. Protocol: inspiratory muscle training for promoting recovery and outcomes in ventilated patients (IMPROVe): a randomised controlled trial. *BMJ open*. 2012;2(2):e000813.