

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA MULTIPROFISSIONAL DA SAÚDE -  
ATENÇÃO AO PACIENTE EM ESTADO CRÍTICO

MARIANE FERREIRA DOS SANTOS

**DEZ PONTOS IMPORTANTES SOBRE A DISFUNÇÃO DIAFRAGMÁTICA  
INDUZIDA PELO VENTILADOR**

Revisão

UBERLÂNDIA

2020

MARIANE FERREIRA DOS SANTOS

**DEZ PONTOS IMPORTANTES SOBRE A DISFUNÇÃO DIAFRAGMÁTICA  
INDUZIDA PELO VENTILADOR**

Revisão

Projeto de pesquisa para Trabalho de Conclusão de Residência a ser apresentado ao programa de Atenção ao Paciente em Estado Crítico da Residência Multiprofissional em Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para conclusão do programa.

Orientadora: Me. Viviany Mendes Borges

UBERLÂNDIA

2020

## RESUMO

**Introdução:** a ventilação mecânica (VM) é empregada para auxiliar a troca gasosa quando os músculos respiratórios são incapazes de manter a ventilação pulmonar normal. O uso de VM pode levar à disfunção contrátil e à atrofia diafragmática. Disfunção diafragmática induzida pelo ventilador (DDIV) é definida como perda de capacidade de geração de força diafragmática induzida pela VM, manifestando-se como perda da capacidade inspiratória. A DDIV está associada a falha no desmame e extubação e aumento da morbimortalidade.

**Objetivos:** verificar quais alterações ocorrem no diafragma quando em VM, propondo medidas para prevenção e tratamento. **Justificativa:** atualmente não existe um padrão aceito de cuidados frente à DDIV. Portanto, determinar os mecanismos responsáveis pela DDIV é um primeiro passo para o desenvolvimento de medidas efetivas para prevenção e tratamento.

**Metodologia:** revisão sistemática, com trabalhos publicados entre 2015 e 2019. **Resultados**

**e discussão:** Foram selecionados 35 artigos para a revisão final. Pudemos concluir que a DDIV advém de uma conjunção de fatores associados, sintetizados em 16 pontos: (1) há alteração na capacidade de contração e geração de força das fibras diafragmáticas (relacionada à VM); (2) há relação direta entre o tempo gasto em VM e atrofia diafragmática; (3) a atrofia se desenvolve nos pacientes poucos dias após intubação orotraqueal; (4) existe uma relação linear entre o nível de suporte ofertado pelo ventilador e a taxa de atrofia; (5) o diafragma é mais sensível à ausência de atividade elétrica e mecânica do que outros músculos; (6) além da atrofia, um aumento na espessura (edema da musculatura) também aumenta o risco de permanecer mais tempo em VM; (7) a VM aumenta a proteólise e reduz a síntese proteica muscular; (8) há disfunção mitocondrial, com maior estresse oxidativo e emissão de ERO, e redução da concentração e atividade de antioxidantes endógenos; (9) nos modos ventilatórios onde é mantida ativação diafragmática há proteção contra a DDIV; (10) a VM com PEEP elevada causa atrofia das fibras diafragmáticas. **Conclusão:** Apesar de a VM propiciar melhora das trocas gasosas e diminuição do trabalho respiratório ela traz uma série de alterações que merecem atenção no contexto do paciente crítico. A VM gera alterações na capacidade de contração e geração de força do diafragma por vários mecanismos diferentes, influenciando negativamente no processo de desmame, gerando maiores comorbidades e qualidade de vida menor. Apesar disso, alguns fatores relacionados à DDIV podem ser alterados para minimizar esses efeitos negativos, tais como: o nível de suporte pressórico ajustado nos parâmetros do ventilador; ajustes mais precisos nos valores de PEEP; suplementação com antioxidantes.

**Palavras-chave:** inatividade diafragmática, disfunção diafragmática, disfunção diafragmática induzida pelo ventilador.

## ABSTRACT

**Introduction:** mechanical ventilation (MV) is used to assist gas exchange when the respiratory muscles are unable to maintain normal pulmonary ventilation. The use of MV can lead to contractile dysfunction and diaphragmatic atrophy. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction (VIDD) is defined as a diaphragmatic loss of force generating capacity induced by MV, manifesting itself as a loss of inspiratory capacity. VIDD is associated with failure in weaning and extubation and increased morbidity and mortality. **Objectives:** to verify which changes occur in the diaphragm when on MV, proposing measures for prevention and treatment. **Rationale:** there is currently no accepted standard of care for VIDD. Therefore, determining the mechanisms responsible for VIDD is a first step towards the development of effective measures for prevention and treatment. **Methodology:** systematic review, with works published between 2015 and 2019. **Results and discussion:** 35 articles were selected for the final review. We were able to conclude that VIDD comes from a conjunction of associated factors, synthesized in 16 points: (1) there is a change in contraction capacity and force generation of diaphragmatic fibers (related to MV); (2) there is a direct relationship between time spent on MV and diaphragmatic atrophy; (3) atrophy develops in patients a few days after orotracheal intubation; (4) there is a linear relationship between the level of support offered by the ventilator and the rate of atrophy; (5) the diaphragm is more sensitive to the absence of electrical and mechanical activity than other muscles; (6) in addition to atrophy, an increase in thickness (muscle edema) also increases the risk of staying longer on MV; (7) MV increases proteolysis and reduces muscle protein synthesis; (8) there is mitochondrial dysfunction, with increases in oxidative stress and ROS emission, and reduction of the concentration and activity of endogenous antioxidants; (9) in ventilation modes where diaphragmatic activation is maintained, there is protection against VIDD; (10) MV with high PEEP causes atrophy of the diaphragmatic fibers. **Conclusion:** Although MV provides an improvement in gas exchange and a decrease in respiratory work, it brings a series of changes that deserve attention in the context of critical patient. MV generates changes in contraction capacity and generation of strength of the diaphragm by several different mechanisms, negatively influencing the weaning process, generating greater comorbidities and lower quality of life. Despite this, some factors related to VIDD can be changed to minimize these

negative effects, such as: the level of pressure support adjusted in the ventilator parameters; more precise adjustments of PEEP values; supplementation with antioxidants.

**Keywords:** diaphragmatic inactivity, diaphragmatic dysfunction, ventilator-induced diaphragmatic dysfunction.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Capacidade de geração de força – contração
- Tabela 2 Atrofia / afinamento muscular
- Tabela 3 Síntese proteica e degradação (proteólise)
- Tabela 4 Fluxo sanguíneo diafragmático
- Tabela 5 Disfunção mitocondrial
- Tabela 6 Estresse oxidativo / antioxidantes
- Tabela 7 Ventilação com pressão de suporte
- Tabela 8 Uso de PEEP (pressão positiva expiratória final)

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST	Área de secção transversal
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DDIV	Disfunção diafragmática induzida pelo ventilador
EDi	Espessura do diafragma
ERO	Espécies reativas de oxigênio
IOT	Intubação endotraqueal ou orotraqueal
ME	Morte encefálica
MSIII	Maastricht categoria III
NO	Óxido nítrico
PSV	Ventilação com suporte pressórico
RNA <sub>m</sub>	RNA mensageiro
RS	Retículo sarcoplasmático
TC	Tomografia computadorizada
TQT	Traqueostomia
US	Ultrassom
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica
VMC	Ventilação mecânica controlada
VUP	Via ubiquitina-proteassoma

## SUMÁRIO

RESUMO	3
ABSTRACT	4
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	7
<b>SUMÁRIO</b>	8
<b>INTRODUÇÃO</b>	9
<b>OBJETIVOS</b>	11
<b>JUSTIFICATIVA</b>	11
<b>METODOLOGIA</b>	12
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	13
<b>Capacidade de geração de força – contração</b>	14
<b>Atrofia / afinamento muscular</b>	15
<b>Síntese proteica e degradação (proteólise)</b>	16
<b>Fluxo sanguíneo diafragmático</b>	17
<b>Disfunção mitocondrial</b>	17
<b>Estresse oxidativo / antioxidantes</b>	18
<b>Ventilação com pressão de suporte</b>	18
<b>Uso de PEEP (pressão positiva expiratória final)</b>	19
<b>CONCLUSÃO</b>	21
<b>REFERÊNCIAS</b>	21
<b>ANEXOS</b>	28
<b>Tabela 1: Capacidade de geração de força – contração</b>	28
<b>Tabela 2: Atrofia / afinamento muscular</b>	30
<b>Tabela 3: Síntese proteica e degradação (proteólise)</b>	34
<b>Tabela 4: Fluxo sanguíneo diafragmático</b>	39
<b>Tabela 5: Disfunção mitocondrial</b>	41
<b>Tabela 6: Estresse oxidativo / antioxidantes</b>	43
<b>Tabela 7: Ventilação com pressão de suporte</b>	44
<b>Tabela 8: Uso de PEEP (pressão positiva expiratória final)</b>	46

## INTRODUÇÃO

### **O que é ventilação mecânica (VM) invasiva**

A ventilação mecânica é um tratamento de suporte à vida. Um ventilador mecânico é uma máquina que ajuda as pessoas a respirarem quando não conseguem respirar (adequadamente) por conta própria (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2017).

A ventilação mecânica é uma das técnicas de suporte de vida mais usadas em todo o mundo e é aplicada para um espectro diversificado de indicações (PHAM; BROCHARD; SLUTSKY, 2017). A ventilação mecânica é usada para auxiliar a troca gasosa e equilíbrio ácido-base, preservando a vida quando os músculos respiratórios são incapazes de manter a ventilação pulmonar normal em face de disfunção respiratória, geralmente funcionando como uma ponte para a recuperação (GOLIGHER; FERGUSON; BROCHARD, 2016; SMUDER et al., 2018).

A ventilação mecânica geralmente é temporária. O período se limita ao menor tempo necessário para que o processo da doença subjacente que levou à insuficiência respiratória seja revertido, desde que não aconteçam outras complicações (HOWE et al., 2015).

Vários estudos demonstram que o uso de ventilação mecânica invasiva (VMI), em que o paciente não exerce esforço inspiratório e o diafragma não está ativamente contraído, pode levar à disfunção contrátil e à atrofia do diafragma dentro de poucas horas após início da terapia (DOT et al., 2017). O diafragma é um músculo esquelético único projetado para ser ritmicamente ativo ao longo da vida, de modo que sua inativação sustentada pela ventilação mecânica representa um estado fisiológico imprevisto em termos evolutivos (PICARD et al., 2015).

*“A ventilação mecânica é o tratamento mais eficiente para insuficiência respiratória em unidades de terapia intensiva (UTI). Entretanto, a inatividade contrátil do músculo respiratório induzida pela ventilação mecânica (isto é, a descarga do músculo respiratório) tem vários efeitos celulares adversos que levam, de maneira dependente do tempo, à fraqueza, atrofia e lesão do diafragma, uma condição patológica conhecida como disfunção diafragmática induzida pelo ventilador (MATECKI et al., 2017).”*

### **O que é disfunção diafragmática induzida pelo ventilador (DDIV)?**

A DDIV é definida como uma perda de capacidade de geração de força diafragmática, ou de geração de pressão intratorácica negativa, induzida pela ventilação mecânica (BERGER et al., 2016; GROSU et al., 2017; GLAU et al., 2018).

A DDIV é caracterizada por fraqueza diafragmática resultante da atrofia das fibras musculares e do comprometimento da capacidade de geração de força do músculo (AZUELOS et al., 2015). Os músculos atrofiados perdem força, e a excursão do diafragma é diminuída devido à redução da área da secção transversal das fibras musculares, manifestando-se como perda da capacidade inspiratória (DOT et al., 2017).

Diversos fatores de risco estão associados à ocorrência de disfunção diafragmática no contexto de cuidado a pacientes críticos. Nos pacientes com mais comorbidades, é provável que múltiplos fatores hajam simultaneamente somados à ventilação mecânica gerando a disfunção. Além da ventilação mecânica, algumas drogas, como corticosteroides e agentes bloqueadores neuromusculares, podem gerar disfunção diafragmática (DRES; DEMOULE, 2018).

Apesar da terminologia "disfunção diafragmática", a condição não afeta exclusivamente o diafragma (principal músculo respiratório), mas também pode envolver a musculatura intercostal e outros músculos acessórios em menor grau (BERGER et al., 2016).

Embora a fraqueza muscular respiratória possa ser considerada parte do envolvimento muscular geral em um paciente crítico ("miopatia do doente crítico"), os últimos anos viram o surgimento do conceito de DDIV, que pode ocorrer junto ou independentemente do envolvimento do resto da musculatura (DOT et al., 2017). Polineuropatia e miopatia do doente crítico são frequentemente observadas em pacientes em VMI e coexistem com fraqueza muscular respiratória, mas não são caracterizadas como uma mesma condição (DRES; DEMOULE, 2018).

Inúmeras evidências na literatura confirmam a existência de DDIV, sendo que a mesma tem início dentro de poucas horas após início da terapia. A DDIV progride à medida que aumentam os dias em ventilação mecânica, e está fortemente associada a falha no desmame e extubação e aumento da morbimortalidade (DRES; DEMOULE, 2018; GLAU et al., 2018). A duração da ventilação mecânica apresentou correlação significativa com a gravidade da perda de força diafragmática ao longo do tempo (PETROF; HUSSAIN, 2016).

*“A falha no desmame é definida como a incapacidade de liberar um paciente do ventilador (DRES; DEMOULE, 2018).”*

O desenvolvimento da DDIV está intimamente relacionado com a extensão em que o esforço diafragmático é abolido pela ventilação mecânica, ou seja, com o nível de suporte que é oferecido pelo ventilador (PETROF; HUSSAIN, 2016).

### **O que a DDIV causa?**

A principal implicação clínica da DDIV é que, mesmo após períodos relativamente curtos de ventilação mecânica, podem ocorrer fraqueza e atrofia diafragmáticas importantes, com consequentes efeitos adversos no processo de desmame da ventilação mecânica (GROSU et al., 2017).

O complexo processo da DDIV engloba mais do que apenas a atrofia (SCHEPENS et al., 2015; ALI; MOHAMAD, 2017). Está estabelecido que a disfunção diafragmática é acompanhada por duas características fisiopatológicas importantes: atrofia por desuso e alterações microestruturais (DRES; DEMOULE, 2018).

Pesquisadores demonstram que a ventilação mecânica induz o estresse oxidativo no diafragma, aumenta a produção de oxidantes, resulta em atrofia e disfunção contrátil das fibras musculares diafragmáticas. O estresse oxidativo pode ativar cascatas inflamatórias, que por sua vez podem resultar em maior geração de espécies reativas de oxigênio [ERO]. As ERO provocam danos teciduais e, em altas concentrações, danificam organelas, ácidos nucleicos, lipídeos e proteínas (HOWE et al., 2015; MATECKI et al., 2016).

A produção de ERO está ligada à ativação de sistemas proteolíticos, como caspases e calpaínas, que desempenham papéis significativos na degradação de proteínas citoesqueléticas (MATECKI et al., 2016). Quando a produção de ERO excede a capacidade antioxidante celular, ocorre dano oxidativo a componentes celulares, como proteínas, lipídios e DNA.

### **OBJETIVOS**

O objetivo geral do presente trabalho será verificar quais alterações ocorrem no diafragma durante o período de VMI, e propor medidas para prevenção e tratamento.

### **JUSTIFICATIVA**

A maioria dos pacientes admitidos em uma UTI requerem ventilação mecânica. A fraqueza diafragmática/DDIV é comum nesses pacientes e é provavelmente uma das causas que contribuem para o fracasso no desmame desse paciente da ventilação mecânica, o que gera maior morbimortalidade e maior tempo de internação hospitalar, além de limitações

funcionais após a alta, redução da qualidade de vida e aumento dos custos para os sistemas de saúde.

Atualmente não existe um padrão aceito de cuidados frente à DDIV. Portanto, determinar os mecanismos responsáveis pela DDIV é um primeiro passo para o desenvolvimento de medidas efetivas para prevenção e tratamento.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura. Pretende-se estudar quais alterações diafragmáticas estão presentes nos pacientes em VMI no contexto hospitalar, em especial pacientes em cuidados intensivos / críticos. O delineamento do estudo se deu a partir das seguintes questões norteadoras:

1. Qual a população de interesse?
  - a) Pacientes recebendo cuidados em VMI
2. Qual intervenção se pretende avaliar?
  - a) VMI
3. Quais os desfechos a serem investigados?
  - a) Alterações e disfunção diafragmáticas presentes nos pacientes em VMI
4. Qual o contexto em que a intervenção foi desenvolvida?
  - a) Cuidado hospitalar ao paciente
5. Quais perguntas a serem respondidas?
  - a) Quão eficaz ou danosa é uma terapia?
    - i. VMI é benéfica às custas de que?
    - ii. VMI traz males ou efeitos adversos?
  - b) Existem fatores de risco?
  - c) Existem fatores de proteção?

A pesquisa bibliográfica inicial ocorreu nos seguintes bancos de dados eletrônicos: *Cochrane, Google Acadêmico, Lilacs, Medline, PubMed, Researcher, Scielo, ScienceDirect, Web of Science*. As palavras-chave usadas na busca inicial foram (termos em inglês): *diaphragm inactivity, diaphragm dysfunction, ventilator induced diaphragm dysfunction*. O levantamento bibliográfico nas bases de dados ocorreu em junho de 2019.

Os artigos potencialmente relevantes selecionados para compor esta revisão foram classificados a partir dos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Inclusão:

1. Artigos tratando do assunto “disfunção diafragmática induzida pelo ventilador”
2. Artigos relacionados às alterações, de maneira geral, que ocorrem no diafragma durante a ventilação mecânica

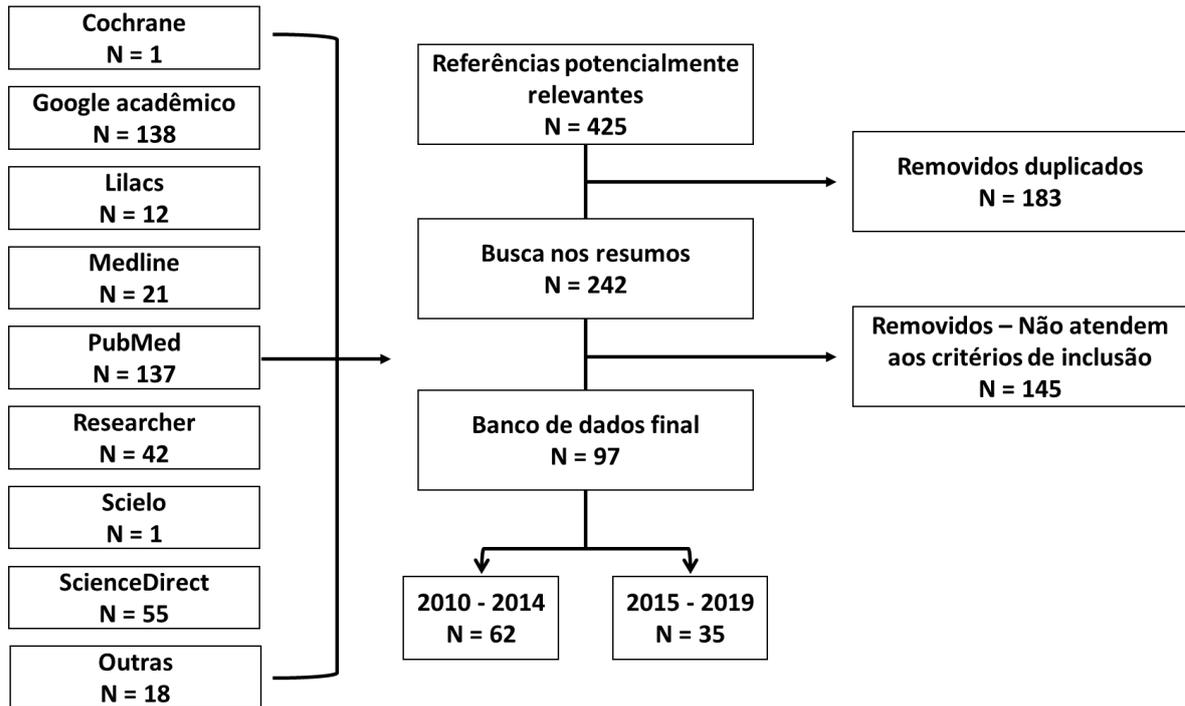
Exclusão:

1. Artigos que avaliaram simultaneamente à VMI:
  - a. Doenças neuromusculares
  - b. Doenças degenerativas
  - c. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
  - d. Outras patologias com envolvimento do sistema respiratório

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A delimitação temporal para a busca de artigos se deu inicialmente entre 2010 a 2019 com um N = 425 artigos potencialmente relevantes. Após a remoção de artigos duplicados, pré-seleção pelos resumos e remoção de artigos pelos critérios de exclusão, chegou-se a um N = 97 artigos possíveis. Devido a questões organizacionais e de tempo para realização desta revisão, decidiu-se por fazer um novo corte temporal na seleção dos artigos, ficando com trabalhos publicados entre 2015 a 2019, num total de N = 35 artigos para compor a revisão final.

A figura abaixo resume o processo de busca nas bases de periódicos online, quais bases foram utilizadas e seus respectivos resultados:



### Capacidade de geração de força – contração

Estudos em modelos animais e humanos demonstram que nos pacientes em ventilação mecânica há uma alteração na capacidade de contração e geração de força das fibras diafragmáticas, diretamente relacionado à ventilação mecânica em si (Tabela 1).

Hussain et al. (2016) demonstraram que a ventilação mecânica prolongada em humanos reduz a geração de força diafragmática. Essa redução se dá: (1) pela diminuição da formação das pontes cruzadas de actina-miosina e (2) pela diminuição dos níveis de algumas proteínas envolvidas no processo de encurtamento do sarcômero (contração), reduzindo a estabilidade e geração de força.

Matecki et al. (2017) encontraram sinais de redução da força contrátil nos animais em ventilação mecânica devido a alterações na quantidade de  $\text{Ca}^{2+}$  disponível para a contração. O estudo demonstra uma ligação entre a inatividade do músculo respiratório (que é imposta pela ventilação mecânica) com alterações na função de canais de  $\text{Ca}^{2+}$ , levando a alterações de contratilidade e fraqueza muscular.

Hooijman et al. (2015) encontraram em seu estudo que as fibras musculares do diafragma de pacientes críticos tiveram uma queda na força contrátil de mais de 50%, causada por uma redução no número de pontes cruzadas actina-miosina ligadas durante a ativação muscular. Para os autores, as fibras individuais do diafragma de pacientes críticos estão severamente enfraquecidas, tanto por atrofia quanto por disfunção das proteínas contráteis restantes.

Então, a ventilação mecânica altera os processos da contração muscular diafragmática o que resulta em uma menor capacidade de contração e geração de força desse músculo.

### **Atrofia / afinamento muscular**

Pesquisadores têm demonstrado que há uma relação direta entre ventilação mecânica, tempo em ventilação mecânica e atrofia diafragmática. Maior tempo em ventilação mecânica foi associado a redução de espessura do diafragma (atrofia), e maior período de ventilação mecânica (dificuldade no desmame) (Tabela 2).

A atrofia diafragmática se desenvolve nos pacientes após alguns dias da intubação orotraqueal (IOT). Alterações na espessura do diafragma (EDi) ocorrem predominantemente durante o curso inicial da ventilação mecânica, sendo mais pronunciadas durante a 1ª semana (GOLIGHER et al, 2015). Schepens et al. (2015) encontraram em seu estudo uma taxa de queda da EDi de 10,9% por dia (em média). Os mesmos autores observaram que após 24 horas de início da ventilação mecânica houve uma queda na EDi de 9% (versus valor basal), ilustrando a rápida progressão da atrofia.

Existe também uma relação linear entre o nível de suporte ofertado pelo ventilador e a taxa de atrofia diafragmática: quanto maior o nível de suporte oferecido (ou seja, menor atividade muscular), maior será a atrofia. A EDi diminui mais rapidamente com níveis mais altos de assistência do ventilador. No estudo de Zambon et al. (2016) foi demonstrado que diferentes níveis de suporte do ventilador trazem repercussões diferentes na espessura diafragmática: a taxa de atrofia diária foi de 7.5% durante ventilação mecânica controlada (VMC), 5.3% com ventilação com suporte pressórico (PSV) de alta pressão (> 12 cmH<sub>2</sub>O), 1.5% com PSV de baixa pressão (5–12 cmH<sub>2</sub>O) e ganho em espessura de 2.3% durante respiração espontânea ou CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas). Hooijman et al. (2015) demonstraram que as fibras musculares do diafragma de pacientes críticos em ventilação mecânica tiveram uma área de secção transversal (AST) aproximadamente 25% menor (comparado com pacientes controle).

A ventilação mecânica de suporte total (VMC) resulta em atrofia importante do músculo diafragma em todos os tipos de fibras, tanto em humanos quanto em outros animais (HUDSON et al., 2015). O diafragma é muito mais sensível à ausência de atividade elétrica e mecânica (isto é, durante VMC) do que qualquer outro músculo esquelético (ZAMBON et al., 2016).

Além da atrofia, um aumento na EDi (o que poderia indicar edema da musculatura) também aumenta o risco de permanecer em ventilação mecânica por tempo prolongado (GOLIGHER et al., 2018). Segundo Goligher et al. (2015), o aumento na espessura diafragmática pode refletir lesão estrutural em vez de hipertrofia. É possível que um aumento prejudicial na espessura possa resultar do excesso de cargas inspiratórias durante a ventilação ou de inflamação sistêmica. Altas cargas inspiratórias podem causar lesões nas miofibrilas e no sarcolema. Um suporte ventilatório insuficiente pode não conseguir “descarregar” (*unload*) adequadamente os músculos respiratórios, resultando potencialmente em inflamação e lesão diafragmática induzida por sobrecarga (GOLIGHER et al., 2018).

Apesar de a maioria dos trabalhos apoiarem a relação entre atrofia diafragmática com maior risco de permanecer em ventilação mecânica (dificuldade no desmame), Grosu et al. (2017) obtiveram resultados contrários. Os autores encontraram que quanto mais fino o diafragma inicialmente (valor basal) e maior a extensão do afinamento do diafragma após 72 horas de ventilação mecânica, maior a probabilidade de extubação. Embora a maioria dos sujeitos deste estudo tenha mostrado evidência de afinamento progressivo do diafragma nas medições sequenciais, os autores não encontraram correlação com a falha na extubação. À medida que a condição do paciente melhora, a complacência pulmonar e as trocas gasosas melhoram. Assim, o afinamento do diafragma, mesmo se presente, pode não ter um impacto significativo na extubação (GROSU et al., 2017). Os autores enfatizam que a falha na extubação não pode ser associada apenas à disfunção diafragmática, sendo uma conjunção de fatores associados.

### **Síntese proteica e degradação (proteólise)**

A Tabela 3 traz os resultados encontrados em relação a síntese e degradação proteicas. De maneira geral, pesquisadores mostram que a ventilação mecânica ao mesmo tempo em que aumenta a degradação de proteínas, gera também uma redução na taxa de síntese proteica muscular. O resultado final disso é um desbalanço entre síntese e degradação proteica. É possível observar aumento nos marcadores de proteólise no diafragma de vários sistemas proteolíticos, indicando sua ativação ou atividade aumentada: componentes da VUP\*, calpaínas, catépsinas, caspases, entre outras proteínas.

\* A via ubiquitina-proteossoma (VUP) é o principal mecanismo para catabolismo proteico no organismo. Nessa via, as proteínas são marcadas com moléculas de ubiquitina, e se tornam alvos para degradação pelo proteossoma (HOUIJMAN et al., 2015).

Importante ressaltar que alguns dos componentes desses sistemas proteolíticos (p. ex. as ubiquitinas) estão presentes nos homogeneizados do músculo diafragma de pacientes controle, indicando que esses sistemas fazem parte do processo fisiológico de renovação de proteínas. O que acontece durante a ventilação mecânica é uma desregulação desses sistemas, com aumento na sua atividade.

### **Fluxo sanguíneo diafragmático**

No levantamento bibliográfico realizado encontramos 2 estudos avaliando o impacto da ventilação mecânica no fluxo sanguíneo diafragmático (Tabela 4). Horn et al. (2019), estudando um modelo animal (rato), encontraram que em resposta à ventilação mecânica prolongada (> 6 horas) há uma redução de 40% na vasodilatação induzida por fluxo nas arteríolas do diafragma. Encontraram também que a ventilação mecânica reduz a expressão do RNAm da eNOS (enzima que sintetiza o NO) no diafragma. Sendo o NO um potente vasodilatador o qual participa da regulação do tônus vascular local, a perda de biodisponibilidade de NO com ventilação mecânica prolongada pode contribuir para a vasodilatação diminuída. Zhou et al. (2019) também encontraram em um modelo animal (rato) que o fluxo sanguíneo diafragmático diminuiu significativamente com a ventilação mecânica, observando ainda que as mesmas alterações de perfusão não foram significativas no musculo sóleo em animais em ventilação mecânica.

### **Disfunção mitocondrial**

Foram encontrados dois estudos abordando diretamente os danos mitocondriais causados pela ventilação mecânica (Tabela 5).

Picard et al. (2015) em estudos com camundongos encontraram que há diferenças significativas na morfologia mitocondrial entre grupos controle e ventilação mecânica. Os autores concluíram que a ventilação mecânica está associada a uma rápida remodelação das mitocôndrias no diafragma, levando a uma mudança para organelas mais curtas, arredondadas e menos morfológicamente complexas dentro de 6 horas após o início da ventilação mecânica. Houve em seus resultados a presença de fissão (“separação”) aumentada e fragmentação associada das mitocôndrias do diafragma durante a ventilação mecânica. Ge et al. (2015) também encontraram em seu estudo (em coelhos) danos estruturais nas mitocôndrias dos animais em ventilação. Esses eventos de fragmentação e fissão nas mitocôndrias resultam na perda de suas características de especialização morfológica, o que poderia contribuir potencialmente para a patogênese da DDIV.

Por outro lado, Berg et al. (2017), estudando amostras de humanos, não encontraram diferenças na função mitocondrial, conteúdo de proteínas mitocondriais e morfologia entre pacientes em ventilação mecânica e os controles. Os autores concluíram que pacientes críticos apresentam manifestação de atrofia e fraqueza das fibras musculares do diafragma na ausência de disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Assim, a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo parecem não desempenhar papel causador principal no desenvolvimento de atrofia e fraqueza contrátil do diafragma em pacientes críticos.

### **Estresse oxidativo / antioxidantes**

A ventilação mecânica resulta em aumento da emissão de ERO, as quais são geradas em grande quantidade durante o estresse oxidativo, condição em que são afetadas moléculas como proteínas, carboidratos, lipídeos e ácido nucleicos (SMUDER et al., 2018). O estresse oxidativo pode diminuir a sinalização anabólica e diminuir a síntese de proteínas nas células (HUDSON et al., 2015).

Howe et al. (2015) em seu estudo perceberam que pacientes críticos apresentam níveis circulantes mais baixos de ácido ascórbico sérico e  $\alpha$ -tocoferol (vitaminas C e E, respectivamente), ambos antioxidantes endógenos. Essa depleção de antioxidantes ocorre no início do curso de uma doença crítica, e os autores encontraram que suplementação com antioxidante (via enteral) é capaz de reduzir a duração da ventilação mecânica.

Song et al. (2018) demonstraram em seu estudo a relação do estresse oxidativo com ativação de vias proteolíticas. Os autores concluíram que tratamento diário com um composto de antioxidantes (vitamina A + ácido retinóico) reduziu significativamente a atividade proteolítica e os marcadores de estresse oxidativo nos grupos em ventilação mecânica.

Os estudos demonstram (Tabela 6), tanto em humanos quanto em animais, que a suplementação com antioxidantes é capaz de reduzir estresse oxidativo e a ativação de vias proteolíticas durante a ventilação mecânica, diminuindo os danos causados por esses processos. Essa ação se traduz em um efeito protetor dos antioxidantes em relação a DDIV, uma vez que trabalhos apontam que a DDIV ocorre em resposta, entre outros fatores, ao aumento da produção de ERO nas fibras do diafragma. Esse aumento na produção de ERO é um sinal necessário para ativação de proteases musculares e aumento de proteólise.

### **Ventilação com pressão de suporte**

Os dados de estudos relacionados a ventilação com pressão de suporte estão resumidos na Tabela 7.

Dois modos diferentes de ventilação mecânica são comumente usados: ventilação mecânica de suporte total (VMC) e ventilação mecânica de suporte parcial (PSV e A/C). Durante a VMC, o ventilador realiza todo o trabalho respiratório e os músculos inspiratórios do paciente estão inativos. Em contraste, durante a VM de suporte parcial, o ventilador fornece uma parte do trabalho respiratório e os músculos inspiratórios do paciente fornecem o restante (HUDSON et al., 2015).

De maneira geral, os trabalhos comprovam que nos modos ventilatórios nos quais é mantido um certo nível de ativação diafragmática (ventilação com pressão de suporte - PSV - e modos assistido controlados - A/C) há proteção contra a DDIV. Nessas modalidades (PSV e A/C) há menor expressão de marcadores de estresse oxidativo, manutenção da atividade elétrica diafragmática, menor degradação proteica, menores indicadores de lesão mitocondrial e maior síntese proteica. Todos esses efeitos protetores são mais significativos no modo PSV, sendo maior o efeito protetor quanto menor for o nível de suporte oferecido pelo ventilador (ou seja, maior atividade diafragmática).

Ventilação na modalidade PSV pode reduzir, mas não abolir, o aumento da proteólise no diafragma. Isso é importante porque a manutenção da síntese de proteínas no diafragma durante a ventilação mecânica prolongada pode proteger contra atrofia e fraqueza diafragmática induzidas pelo ventilador (HUDSON et al., 2015).

### **Uso de PEEP (pressão positiva expiratória final)**

Pacientes em ventilação mecânica são normalmente ventilados com PEEP para limitar o colapso alveolar. No entanto, o aumento do volume pulmonar expiratório final induzido pela PEEP pode achatá-la a forma da cúpula do diafragma, resultando em modificações estruturais nas fibras diafragmáticas (Tabela 8).

Lindqvist et al. (2018) concluíram em seu estudo que a PEEP causa um movimento caudal da cúpula diafragmática, o qual reduz o comprimento das fibras e sarcômeros, reduzindo o comprimento muscular para produção máxima de força. A PEEP causa fraqueza contrátil com a força máxima gerada em um comprimento muscular mais curto. Ventilação mecânica com PEEP elevada causa atrofia longitudinal das fibras musculares do diafragma, devido à absorção de sarcômeros em série.

Com base nos estudos encontrados, podemos concluir que a DDIV advém de uma conjunção de fatores associados, que podem ser sintetizados em 10 pontos:

1. Há uma alteração na capacidade de contração e geração de força das fibras diafragmáticas, e essa alteração está diretamente relacionado à ventilação mecânica;
  - a. A ventilação mecânica gera alterações na função de canais de  $Ca^{2+}$  e disfunção das proteínas contráteis, o que leva a alterações de contratilidade e fraqueza muscular;
2. Há uma relação direta entre tempo que se permanece em ventilação mecânica e atrofia diafragmática: maior tempo de ventilação mecânica foi associado a atrofia e maior dificuldade no desmame;
3. A atrofia diafragmática se desenvolve nos pacientes já após poucos dias da intubação orotraqueal, sendo as alterações mais pronunciadas durante a 1ª semana;
4. Existe uma relação linear entre o nível de suporte ofertado pelo ventilador e a taxa de atrofia diafragmática: quanto maior o nível de suporte oferecido (menor atividade muscular), maior será a atrofia;
5. O diafragma é mais sensível à ausência de atividade elétrica e mecânica do que qualquer outro músculo esquelético, tanto em relação a atrofia quanto em relação à perfusão;
6. Além da atrofia, um aumento na espessura (o que poderia indicar edema da musculatura, lesão e processo inflamatório) também aumenta o risco de permanecer em ventilação mecânica por tempo prolongado;
7. A ventilação mecânica ao mesmo tempo em que aumenta a degradação de proteínas, gera também uma redução na taxa de síntese proteica muscular;
8. A ventilação mecânica está associada a disfunção mitocondrial, o que pode resultar em maior estresse oxidativo e emissão de ERO, associado a uma redução na concentração e atividade de antioxidantes endógenos;
  - a. A suplementação com antioxidantes é capaz de reduzir estresse oxidativo e a ativação de vias proteolíticas durante a ventilação mecânica;
9. Nos modos ventilatórios nos quais é mantido um certo nível de ativação diafragmática (ventilação com pressão de suporte - PSV - e modos assisto controlados - A/C) há proteção contra a DDIV: há manutenção da atividade elétrica diafragmática, menor degradação proteica, menores indicadores de lesão mitocondrial e maior síntese proteica;

- a. Se faz interessante adotar uma estratégia de analgo-sedação superficial guiada por objetivos e metas específicos;
10. A ventilação mecânica com PEEP elevada causa atrofia das fibras musculares do diafragma, devido à absorção de sarcômeros em série (alterações anatômicas / achatamento do diafragma).

## CONCLUSÃO

Apesar de a ventilação mecânica propiciar melhora das trocas gasosas e diminuição do trabalho respiratório ela traz uma série de alterações que merecem atenção no contexto do paciente crítico. A ventilação mecânica gera alterações na capacidade de contração e geração de força do diafragma por vários mecanismos diferentes, o que influencia negativamente no processo de liberação do paciente da ventilação mecânica, gerando maiores comorbidades e qualidade de vida menor. Apesar disso, alguns fatores relacionados à DDIV podem ser alterados para minimizar esses efeitos negativos. Entre os pontos que podemos intervir estão o nível de suporte pressórico ajustado nos parâmetros do ventilador, evitando níveis de suporte muito elevados; ajustes mais precisos nos valores de PEEP, evitando usar valores altos em pacientes nos quais não há indicação de tais valores; e uma possível suplementação com antioxidantes no intuito de reduzir o estresse oxidativo e os danos relacionados.

## REFERÊNCIAS

AGTEN, Anouk et al. Bortezomib partially protects the rat diaphragm from ventilator-induced diaphragm dysfunction\*. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 40, n. 8, p.2449-2455, ago. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182553a88>.

AGTEN, Anouk et al. N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation\*. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 39, n. 4, p.777-782, abr. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e318206cca9>.

ALI, Eman Ramzy; MOHAMAD, Ahmad Mostafa. Diaphragm ultrasound as a new functional and morphological index of outcome, prognosis and discontinuation from

mechanical ventilation in critically ill patients and evaluating the possible protective indices against VIDD. **Egyptian Journal Of Chest Diseases And Tuberculosis**, [s.l.], v. 66, n. 2, p.339-351, abr. 2017. Medknow. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.10.006>.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Mechanical Ventilation. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 196, n. 2, p.3-4, 15 jul. 2017. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.1962p3>.

AZUELOS, Ilan et al. Relationship between Autophagy and Ventilator-induced Diaphragmatic Dysfunction. **Anesthesiology**, [s.l.], v. 122, n. 6, p.1349-1361, jun. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/aln.0000000000000656>.

BERG, Marloes van Den et al. Diaphragm Atrophy and Weakness in the Absence of Mitochondrial Dysfunction in the Critically Ill. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 196, n. 12, p.1544-1558, 15 dez. 2017. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201703-0501oc>.

BERGER, David et al. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill patients on the intensive care unit. **Journal Of Cachexia, Sarcopenia And Muscle**, [s.l.], v. 7, n. 4, p.403-412, 9 mar. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12108>.

DOT, Irene et al. Disfunción diafragmática: una realidad en el paciente ventilado mecánicamente. **Archivos de Bronconeumología**, [s.l.], v. 53, n. 3, p.150-156, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.07.008>.

DRES, Martin; DEMOULE, Alexandre. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. **Critical Care**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.1-8, 20 mar. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-1992-2>.

GE, Huiqing et al. High-Level Pressure Support Ventilation Attenuates Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction in Rabbits. **The American Journal Of The Medical Sciences**, [s.l.], v. 350, n. 6, p.471-478, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/maj.0000000000000596>.

GLAU, Christie L. et al. Progressive Diaphragm Atrophy in Pediatric Acute Respiratory Failure\*. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 19, n. 5, p.406-411, maio 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pcc.0000000000001485>.

GOLIGHER, Ewan C. et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. **Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 41, n. 4, p.642-649, 19 fev. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3687-3>.

GOLIGHER, Ewan C. et al. Mechanical Ventilation–induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 197, n. 2, p.204-213, 15 jan. 2018. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201703-0536oc>.

GOLIGHER, Ewan C; FERGUSON, Niall D; BROCHARD, Laurent J. Clinical challenges in mechanical ventilation. **The Lancet**, [s.l.], v. 387, n. 10030, p.1856-1866, abr. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30176-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30176-3).

GROSU, Horiana B et al. Diaphragm Muscle Thinning in Subjects Receiving Mechanical Ventilation and Its Effect on Extubation. **Respiratory Care**, [s.l.], v. 62, n. 7, p.904-911, 28 mar. 2017. Daedalus Enterprises. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.05370>.

HOOIJMAN, Pleuni E. et al. Diaphragm Muscle Fiber Weakness and Ubiquitin–Proteasome Activation in Critically Ill Patients. **American Journal Of Respiratory And Critical Care**

**Medicine**, [s.l.], v. 191, n. 10, p.1126-1138, 15 maio 2015. American Thoracic Society.  
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201412-2214oc>.

HORN, Andrew G. et al. Impaired diaphragm resistance vessel vasodilation with prolonged mechanical ventilation. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 127, n. 2, p.423-431, 1 ago. 2019. American Physiological Society.  
<http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00189.2019>.

HOWE, K. P. et al. Mechanical Ventilation Antioxidant Trial. **American Journal Of Critical Care**, [s.l.], v. 24, n. 5, p.440-445, 31 ago. 2015. AACN Publishing.  
<http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2015335>.

HUDSON, Matthew B. et al. Partial Support Ventilation and Mitochondrial-Targeted Antioxidants Protect against Ventilator-Induced Decreases in Diaphragm Muscle Protein Synthesis. *Plos One*, [s.l.], v. 10, n. 9, p.1-17, 11 set. 2015. Public Library of Science (PLoS).  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0137693>.

HUSSAIN, Sabah N. A. et al. Prolonged controlled mechanical ventilation in humans triggers myofibrillar contractile dysfunction and myofilament protein loss in the diaphragm. **Thorax**, [s.l.], v. 71, n. 5, p.436-445, 31 mar. 2016. BMJ.  
<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207559>.

KIM, Won-young; LIM, Chae-man. Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction: Diagnosis and Role of Pharmacological Agents. **Respiratory Care**, [s.l.], v. 62, n. 11, p.1485-1491, 11 jul. 2017. Daedalus Enterprises. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.05622>.

LEE, Gi Dong et al. Computed tomography confirms a reduction in diaphragm thickness in mechanically ventilated patients. **Journal Of Critical Care**, [s.l.], v. 33, p.47-50, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.02.013>.

LINDQVIST, Johan et al. Positive End-Expiratory Pressure Ventilation Induces Longitudinal Atrophy in Diaphragm Fibers. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 198, n. 4, p.472-485, 15 ago. 2018. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201709-1917oc>.

MARIN-CORRAL, J. et al. Structural differences in the diaphragm of patients following controlled vs assisted and spontaneous mechanical ventilation. **Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 45, n. 4, p.488-500, 21 fev. 2019. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05566-5>.

MATECKI, Stefan et al. Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 113, n. 32, p.9069-9074, 25 jul. 2016. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1609707113>.

MATECKI, Stefan et al. Respiratory muscle contractile inactivity induced by mechanical ventilation in piglets leads to leaky ryanodine receptors and diaphragm weakness. **Journal Of Muscle Research And Cell Motility**, [s.l.], v. 38, n. 1, p.17-24, fev. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10974-017-9464-x>.

PETROF, Basil J.; HUSSAIN, Sabah N.. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. **Current Opinion In Critical Care**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.67-72, fev. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mcc.0000000000000272>.

PHAM, Tàì; BROCHARD, Laurent J.; SLUTSKY, Arthur S.. Mechanical Ventilation: State of the Art. **Mayo Clinic Proceedings**, [s.l.], v. 92, n. 9, p.1382-1400, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.05.004>.

PICARD, Martin et al. Mechanical ventilation triggers abnormal mitochondrial dynamics and morphology in the diaphragm. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 118, n. 9,

p.1161-1171, maio 2015. American Physiological Society.  
<http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00873.2014>.

SCHEPENS, Tom et al. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. **Critical Care**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.1-8, dez. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1141-0>.

SMUDER, Ashley J. et al. Crosstalk between autophagy and oxidative stress regulates proteolysis in the diaphragm during mechanical ventilation. **Free Radical Biology And Medicine**, [s.l.], v. 115, p.179-190, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.025>.

SMUDER, Ashley J. et al. Inhibition of FOXO-specific Transcription Prevents Mechanical Ventilation–Induced Diaphragm Dysfunction. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 43, n. 5, p.133-142, maio 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000000928>.

SONG, Yong et al. Vitamin A Protects the Preterm Lamb Diaphragm Against Adverse Effects of Mechanical Ventilation. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 9, p.1-13, 13 ago. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.01119>.

ZAMBON, Massimo et al. Mechanical Ventilation and Diaphragmatic Atrophy in Critically Ill Patients: An Ultrasound Study. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 44, n. 7, p.1347-1352, jul. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000001657>.

ZHOU, Xian-long et al. Interactions between Cytosolic Phospholipase A2 Activation and Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production in the Development of Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2019, p.1-12, 18 abr. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/2561929>.

ZHU, Xiaoping et al. The role of calpains in ventilator-induced diaphragm atrophy. **Intensive Care Medicine Experimental**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-11, 14 mar. 2017. Springer Nature.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s40635-017-0127-4>.

## ANEXOS

Tabela 1: Capacidade de geração de força – contração

AUTOR (ANO)	OBJETIVO	PRINCIPAIS IDEIAS / TÓPICOS	RESULTADO / CONCLUSÃO
Matecki et al. (2017)	<p>Determinar se alterações no RyR1 (canal de liberação de <math>Ca^{2+}</math> do retículo sarcoplasmático / receptores de rianodina) são observadas na presença de fraqueza do diafragma.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Modelo experimental: Animal (leitão)</li></ul>	<ol style="list-style-type: none"><li>No início da VM (valor basal), a força máxima do diafragma (Pdi) não foi diferente nos grupos VM e CON. No grupo CON (modo ASV), a Pdi não diminuiu entre o valor basal e o final dos 3 dias de VM. Sugere-se que o modo ASV não afeta a função do diafragma ao longo de 3 dias. Já no grupo VM, a Pdi foi significativamente menor após 3 dias de VM (versus valor basal).</li><li>Marcadores de oxidação e fosforilação do RyR1 foram maiores nas amostras de VM versus CON (ASV) (remodelação bioquímica dos canais RyR1) → sugerindo maior vazamento de <math>Ca^{2+}</math> do RS no grupo VM</li><li>Em leitões em VMC por 72 h, o diafragma exibe a assinatura bioquímica dos canais RyR1 com vazamento, sugerindo vazamento intracelular de <math>Ca^{2+}</math>, associado a uma menor produção de força diafragmática</li><li>Inatividade diafragmática em VM, associada a alterações passivas do comprimento da fibra muscular, contribui para o defeito do RyR1 associado à fraqueza diafragmática.</li><li>Há ligação entre inatividade do diafragma + vazamento de <math>Ca^{2+}</math> do RS + fraqueza</li></ol>	<p>Nos leitões, a fraqueza diafragmática induzida por 72 h de inatividade desse músculo foi associada ao remodelamento de RyR1 do RS e vazamento anormal de <math>Ca^{2+}</math> do RS no diafragma. Especificamente, após VMC, a função contrátil do diafragma foi reduzida.</p>

<b>Hussain et al. (2016)</b>	<p>Avaliar os efeitos da VMC prolongada na geração de força (ativa e passiva) miofibrilar do diafragma humano e nos níveis de proteína do miofilamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Humano</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>O valor da força miofibrilar ativa na amostra de VMC foi inferior ao da amostra CON: valor absoluto e força específica (força normalizada para a AST)</li> <li>A força específica gerada pelas miofibrilas do grupo VMC foi menor do que a gerada pelo grupo CON</li> <li>As taxas de formações de pontes cruzadas actina-miosina estão prejudicadas no grupo VMC</li> <li>Forças específicas geradas durante o alongamento passivo foram menores nas miofibrilas do grupo VMC (versus CON)</li> <li>Níveis de MyHC tipo 1 lenta e MyLC1-3 foram menores nos indivíduos em VMC (versus CON)</li> <li>Níveis de titina, troponina-T, tropomiosina e troponina-I foram menores no grupo VMC</li> <li>A atividade do proteassoma 20S aumentou nos diafragmas do grupo VMC (versus CON)</li> <li>As expressões de RNAm de três ligases E3 envolvidas na ubiquitinação de proteínas do músculo esquelético aumentaram no grupo VMC</li> <li>Marcadores de autofagia (LC3B) aumentaram no grupo VMC, indicando indução de autofagia</li> </ol>	<p>VMC prolongada em humanos desencadeia reduções significativas na geração de força miofibrilar do diafragma. Essa resposta é mediada, em parte, pela diminuição da cinética das pontes cruzadas de miosina e pela diminuição dos níveis de proteína miofibrilar.</p>
<b>Hooijman et al. (2015)</b>	Ver "SÍNTESE PROTEICA E DEGRADAÇÃO (PROTEÓLISE)"		

**Tabela 1: Capacidade de geração de força – contração.** Lista de abreviações: Pdi = pressão transdiafragmática; VM = ventilação mecânica; CON = controle; ASV = ventilação de suporte adaptativo; RS = retículo sarcoplasmático; VMC = ventilação mecânica controlada; AST = área de secção transversal; MyHC = cadeia pesada de miosina; MyLC = cadeia leve da miosina; RNAm = RNA mensageiro

Tabela 2: Atrofia / afinamento muscular

AUTOR (ANO)	OBJETIVO	PRINCIPAIS IDEIAS / TÓPICOS	RESULTADO / CONCLUSÃO
Goligher et al. (2015)	<p>Descrever a evolução da EDi ao longo do tempo durante a VM, seu impacto na função do diafragma e a influência do esforço inspiratório nesse fenômeno.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Humano</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>A EDi foi estável ao longo do tempo em indivíduos CON não ventilados e em PCTs após a extubação</li> <li>Baixa atividade contrátil do diafragma foi associada a rápidas diminuições na EDi, enquanto alta atividade contrátil foi associada a aumentos na EDi</li> <li>Atividade contrátil diminuiu com o aumento da <i>driving pressure</i> e modos controlados da VM</li> <li>A fração máxima de espessamento (medida da função diafragmática) foi menor nos PCTs com espessura diminuída ou aumentada do diafragma <i>versus</i> PCTs com espessura inalterada</li> <li>Alterações na EDi ocorreram predominantemente durante o curso inicial da VM</li> <li>Foram observadas rápidas diminuições precoces na EDi durante a VM controlada e VM parcialmente assistida</li> <li>A taxa e a direção da mudança na EDi ao longo do tempo foram influenciadas pela atividade contrátil do diafragma. Menor atividade contrátil foi associada à diminuição da EDi, enquanto maior</li> </ol>	<p>Alterações na EDi são comuns durante a VM e podem estar associadas à fraqueza diafragmática. Titular o suporte ventilatório para manter níveis normais de esforço inspiratório pode impedir alterações na configuração do diafragma associada à VM.</p>

		<p>atividade contrátil foi associada ao aumento da EDi. Mais pronunciado durante a 1ª semana de VM</p> <p>8. O uso de menores <i>driving pressure</i> e modos de VM parcialmente assistidos foi associado a maior atividade contrátil</p> <p>9. Houve uma forte relação entre o nível de atividade contrátil do diafragma e as alterações na EDi.</p>	
<b>Zambon et al. (2016)</b>	<p>Quantificar a atrofia diafragmática em uma população de PCTs críticos ventilados mecanicamente com US.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Humano</li> </ul>	<p>1. A taxa de atrofia diária foi de -7.5% durante VMC, -5.3% com PSV de alta pressão (&gt;12 cmH<sub>2</sub>O), -1.5% com PSV de baixa pressão (5-12 cmH<sub>2</sub>O) e + 2.3% durante VE ou CPAP.</p>	<p>Em PCTs críticos sob VM, existe uma relação linear entre o suporte do ventilador e a taxa de atrofia diafragmática</p>
<b>Ali e mohamad (2017)</b>	<p>O estudo focou no uso da espessura e excursão diafragmáticas medidas por US como preditor do resultado do desmame e para avaliar a evolução clínica e os fatores de risco para DDIV em uma UTI adulta e avaliar os possíveis índices de proteção contra DDIV.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Humano</li> </ul>	<p>1. O afinamento muscular diafragmático é uma parte essencial da DDIV</p> <p>2. Houve uma diminuição na EDi média, na FEDi e na ExD média com o aumento da duração da VM</p> <p>3. Houve diminuição na EDi média, FEDi e ExD entre os PCTs com falha no desmame (<i>versus</i> aqueles com sucesso no desmame)</p>	<p>O US é um método preciso e sensível para prever o resultado do desmame.</p>
<b>Schepens et al. (2015)</b>	<p>Avaliar a evolução clínica e os fatores de risco para DDIV em uma UTI adulta, medindo a EDi usando US.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Humano</li> </ul>	<p>1. Comparada à espessura inicial (valor basal), a EDi diminuiu &gt;10% na grande maioria dos indivíduos, permaneceu estável em 10 (19%) e aumentou &gt;10% em 2 (4%) indivíduos. A taxa de declínio da EDi foi de 10,9% por dia, em média</p> <p>2. Após 24 horas de VM, já vemos uma queda na EDi de 9% (<i>versus</i> valor basal). Após 48 e 72 horas</p>	<p>A atrofia do diafragma ocorre rapidamente em PCTs sob VM e pode ser monitorada com precisão usando US. Duração da VM, ao contrário de outras variáveis, está associada ao grau de atrofia.</p>

de VM, a EDi diminui respectivamente 20% e 26% (*versus* valores basais), ilustrando a rápida progressão da atrofia na DDIV

3. Alteração na EDi após 72 horas não se correlacionou com o tempo gasto na VM posteriormente

4. O tempo de VM foi associado ao afinamento do diafragma

**Grosu et al. (2017)**

Quantificar alterações na EDi após 72 h da medida de EDi inicial (valor basal). O desfecho 2<sup>ário</sup> foi determinar como a EDi afeta o tempo de extubação em comparação com indivíduos submetidos à TQT ou que vieram a óbito.

- Modelo experimental: Humano

1. Na 2<sup>a</sup> medição, 72 h após a medição inicial, a EDi havia diminuído em 48 (84%) dos 57 indivíduos. A EDi permaneceu inalterada em 8 indivíduos (14%) e aumentou em 1 (2%)

2. Quanto mais fino o diafragma inicialmente (valor basal) e maior a extensão do afinamento do diafragma após 72 h, maior a probabilidade de extubação

Embora a maioria dos sujeitos deste estudo tenha mostrado evidência de afinamento progressivo do diafragma nas medições sequenciais de US, não conseguimos encontrar uma correlação com a falha na extubação.

**Goligher et al. (2018)**

Determinar se o desenvolvimento de atrofia do diafragma durante a VM leva a ventilação prolongada.

- Modelo experimental: Humano

1. A probabilidade diária de liberação da VM foi menor nos dias em que a EDi diminuiu do valor basal

2. Atrofia diafragmática (diminuição >10% na EDi) desenvolveu em 78 PCTs (41%) dentro de alguns dias pós IOT

3. O risco de permanecer em VM por pelo menos 3 semanas foi maior em PCTs com atrofia diafragmática

O desenvolvimento de atrofia diafragmática durante a VM afeta fortemente os desfechos clínicos. Visar um nível de esforço inspiratório semelhante ao de indivíduos saudáveis em repouso pode acelerar a liberação da ventilação.

4. O desenvolvimento de atrofia diafragmática também foi associado a menos dias livres da VM no 60º dia, duração prolongada da VM, internação prolongada na UTI e maior risco de complicações, incluindo re-IOT e TQT
5. Houve uma tendência não significativa em direção a uma menor probabilidade diária de liberação da VM nos dias em que a EDi foi aumentado do valor basal
6. 47 pacientes (25%) desenvolveram EDi aumentada durante a 1ª semana de VM
7. O risco de necessitar de VM por pelo menos 3 semanas foi maior em PCTs com EDi aumentada
8. EDi diminuiu mais rapidamente com níveis mais altos de assistência do ventilador
9. A taxa e a direção da mudança na espessura do diafragma variaram com o nível de esforço inspiratório

**Lee et al.  
(2016)**

Avaliar o afinamento do diafragma em PCTs sob VM, usando TC para fornecer mais evidências da atrofia do diafragma induzida por VM

- Modelo experimental: Humano

1. A EDi diminuiu nos lados esquerdo e direito, e a redução na espessura total também foi significativa (1ª TC versus 2ª TC após 18 dias)
2. Não houve diferença na redução da EDi nos PCTs que receberam corticosteroide *versus* os que não receberam

Este estudo utilizou a TC para avaliar alterações na EDi em PCTs críticos em VM. A maioria dos PCTs apresentou uma redução na EDi durante a VM. Nesses PCTs, a EDi diminuiu significativamente nos lados esquerdo e direito, com uma redução média de aproximadamente 10%. A TC confirmou que a EDi diminuiu nos PCTs submetidos à VM.

	3. A EDi foi reduzida em aproximadamente 10% durante a VM neste estudo, e essa redução na EDi pode estar associada a uma redução na força
<b>Hooijman et al. (2015)</b>	Ver "SÍNTESE PROTEICA E DEGRADAÇÃO (PROTEÓLISE)"
<b>Smuder et al. (2015)</b>	Ver "SÍNTESE PROTEICA E DEGRADAÇÃO (PROTEÓLISE)"

**Tabela 2: Atrofia / afinamento muscular.** Lista de abreviações: VM = ventilação mecânica; EDi = espessura do diafragma; PCT = paciente; UTI = unidade de terapia intensiva; TQT = traqueostomia; IOT = intubação endotraqueal ou orotraqueal; CON = controle ; US = ultrassom; VMC = ventilação mecânica controlada; PSV = ventilação com suporte pressórico; VE = ventilação espontânea; CPAP = pressão positiva contínua nas vias aéreas; DDIV = disfunção diafragmática induzida pelo ventilador; FEDi = fração de espessura diafragmática; ExD = excursão diafragmática; AST = área de secção transversal; RNAm = RNA mensageiro; VUP = via ubiquitina-proteassoma

**Tabela 3: Síntese proteica e degradação (proteólise)**

<b>AUTOR (ANO)</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>PRINCIPAIS IDEIAS / TÓPICOS</b>	<b>RESULTADO / CONCLUSÃO</b>
<b>Hudson et al. (2015)</b>	1) Determinar se a VM com PSV protegerá contra a diminuição na síntese proteica diafragmática que ocorre durante a VMC prolongada; e 2) estabelecer se o tratamento com um antioxidante direcionado às mitocôndrias manterá a síntese de proteínas do diafragma durante a VMC. • Modelo experimental: Animal (rato)	1. 12 horas de VMC aumentaram os níveis diafragmáticos de 4-HNE (marcador de estresse oxidativo) 2. Uso do PSV é suficiente para evitar aumentos induzidos pela VM no 4-HNE no diafragma 3. Comparado aos animais anestesiados em VE, 12 horas de VMC resultam em diminuição na taxa de síntese proteica muscular	O tratamento com antioxidantes direcionados às mitocôndrias ou o uso de VM com PSV são estratégias potenciais para preservar a síntese de proteínas do diafragma durante VM prolongada.

4. O PSV protegeu o diafragma contra reduções induzidas pela VM na síntese de proteínas do diafragma (*versus* VMC)
5. Prevenção do estresse oxidativo foi bem-sucedida na proteção contra reduções induzidas por VM na síntese de proteínas do diafragma durante VMC prolongada
6. Ambas as intervenções (PSV e tratamento antioxidante mitocondrial) foram bem-sucedidas em manter maior fosforilação de AKT no diafragma *versus* animais em VMC (potencial para aumentar as taxas de síntese de proteínas) → AKT: proteína quinase que desempenha um papel importante na regulação da síntese de proteínas musculares

**Hooijman  
et al.  
(2015)**

Hipotetizamos (1) que as fibras musculares do diafragma de PCTs críticos sob VM exibem atrofia e fraqueza contrátil e (2) que a VUP é ativada no diafragma.

- Modelo experimental: Humano

1. As fibras musculares do diafragma de PCTs críticos tiveram uma AST ~25% menor e uma queda na força contrátil >50%
2. Marcadores da VUP foram aumentados no diafragma de PCTs críticos
3. Os camundongos *knockout* para MuRF-1 (ubiquitina ligase E3 específica do músculo) foram protegidos contra o desenvolvimento de fraqueza contrátil do diafragma durante a VM
4. O número de granulócitos e macrófagos neutrofilicos foi maior nas criosecções de diafragma de PCTs críticos, mas o número de linfócitos não diferiu entre os grupos

Os resultados mostram que (1) as fibras musculares do diafragma de PCTs críticos apresentam atrofia e fraqueza contrátil grave e (2) no diafragma de PCTs críticos, a VUP é ativada.

5. A força absoluta máxima foi menor nas fibras musculares de PCTs críticos, indicando fraqueza contrátil
6. A tensão reduzida das fibras musculares do diafragma de PCTs críticos é causada por uma redução no número de pontes cruzadas ligadas durante a ativação
7. Enquanto o número de pontes cruzadas foi reduzido em fibras de PCTs críticos, a concentração de MyHC não foi. Isso sugere a presença de dano miofibrilar nessas fibras do diafragma
8. As fibras do diafragma do PCT crítico continham áreas de desarranjo miofibrilar
9. As fibras individuais do diafragma de PCTs críticos estão severamente enfraquecidas, tanto pela atrofia quanto pela disfunção das proteínas contráteis restantes
10. Dois marcadores de atrofia (MuRF-1 e MAFbx), estão presentes nos homogeneizados do músculo diafragma de PCTs CON, indicando que essas ligases fazem parte do sistema comum de renovação de proteínas. Usando Western blotting quantitativo, observamos que os homogenatos do músculo diafragma de PCTs críticos apresentavam níveis de MuRF-1 2x mais altos e níveis de MAFbx 3x mais altos
11. Nas fibras de diafragma de PCTs críticos, o nível de ubiquitinação de proteínas foi 4x maior (*versus* CON)

<p><b>Zhu et al. (2017)</b></p>	<p>Avaliar o efeito da calpeptina, um inibidor específico da calpaína, na atrofia do diafragma induzida por ventilador e na ativação das vias proteolíticas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Animal (rato)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>VMC por 24 h resultou em uma redução nos miofilamentos (MyHC)</li> <li>Em animais tratados com calpeptina (inibidor da calpaína), a densidade de miofilamentos (MyHC) foi maior (<i>versus</i> VMC)</li> <li>AST das fibras musculares diafragmáticas diminuiu em 24 h de VMC (<i>versus</i> grupo CON)</li> <li>24 h de VMC resultaram em um aumento nos níveis de proteína calpaína e de fragmentos de clivagem da calpaína no diafragma (<i>versus</i> grupo CON)</li> </ol>	<p>O presente estudo mostrou que 24 h de VMC induziram a ativação da calpaína e da VUP no diafragma. Especificamente, o tratamento com um inibidor da calpaína atenuou a atrofia muscular induzida pela VM e a ativação da calpaína. Além disso, a inibição da calpaína leva à expressão reduzida de E3-ligases específicas do músculo, sugerindo um "<i>cross talk</i>" com a VUP.</p>
<p><b>Smuder et al. (2015)</b></p>	<p>Testar a hipótese de que aumentos induzidos por VM na sinalização FOXO contribuem para a fraqueza do diafragma induzido pelo ventilador.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Animal (rato)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Inibição de FOXO atenua DDIV</li> <li>12 horas de VM resultaram em uma redução na produção de força muscular do diafragma</li> <li>Inibição de FOXO impediu a diminuição associada à DDIV na produção de força específica do diafragma</li> <li>12 horas de VM resultaram em uma redução na AST de fibras musculares e a inibição de FOXO impediu a atrofia do diafragma induzida por VM (<i>versus</i> animais CON)</li> <li>Inibição de FOXO protege contra alterações induzidas pela VM na ultraestrutura do diafragma</li> <li>Análise por microscopia eletrônica das imagens do músculo diafragma de animais em VM revelou: A) danos à estrutura do sarcômero; B) acúmulo de gotículas lipídicas; C) mitocôndrias apoptóticas aumentadas; e D) aumento da formação de vacúolos autofágicos</li> </ol>	<p>O FOXO é necessário para a ativação dos principais sistemas proteolíticos essenciais para a atrofia do diafragma induzida pela VM e a disfunção contrátil.</p>

7. Inibição de FOXO em animais sob VM manteve a estabilidade miofibrilar, organização da estrutura mitocondrial e reduziu a formação de vacúolos no músculo. No entanto, a inibição parece não afetar a formação de gotículas lipídicas no diafragma

8. A VM resulta em um aumento na expressão do RNAm de ligases E3 específicas (VUP) e inibição da tradução específica de FOXO resulta em uma atenuação desses aumentos

9. A VM resulta em um aumento na atividade do proteassoma 20S (VUP). No entanto, esse aumento é atenuado quando a atividade do FOXO é bloqueada

10. O RNAm da catepsina L (proteases lisossômicas essenciais para a degradação do conteúdo do autofagossomo) e sua atividade no diafragma aumentam significativamente após 12 horas de VM (*versus* CON) e inibição de FOXO resultou em uma redução da atividade da catepsina L (*versus* CON)

11. VM prolongada resultou em uma diminuição na RCR (medida da respiração mitocondrial) das mitocôndrias do diafragma e um aumento na atividade da caspase-3

12. Inibir a transcrição de FOXO no diafragma durante a VM prolongada é suficiente para proteger a função mitocondrial e evitar a ativação da caspase-3

Hussain et al. (2016)	Ver “CAPACIDADE DE GERAÇÃO DE FORÇA - CONTRAÇÃO”
Smuder et al. (2018)	Ver “AUTOFAGIA”
Ge et al. (2015)	Ver "VENTILAÇÃO COM PRESSÃO DE SUPORTE"

**Tabela 3: Síntese proteica e degradação (proteólise).** Lista de abreviações: PSV = ventilação com suporte pressórico; VMC = ventilação mecânica controlada; VE = ventilação espontânea; PCT = paciente; VUP = via ubiquitina-proteassoma; AST = área de secção transversal; MyHC = cadeia pesada de miosina

**Tabela 4: Fluxo sanguíneo diafragmático**

AUTOR (ANO)	OBJETIVO	PRINCIPAIS IDEIAS / TÓPICOS	RESULTADO / CONCLUSÃO
Horn et al. (2019)	<p>Investigar os efeitos da VM prolongada (6 h), usando um modelo animal, na função das arteríolas de resistência do diafragma.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Animal (rato)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Após VM prolongada, houve uma redução de 40% na vasodilatação induzida por fluxo nas arteríolas do diafragma e uma redução na vasodilatação dependente de ACh no endotélio (~ 45%)</li> <li>A dilatação induzida por fluxo foi reduzida de 34,7 (± 3,8%) para 22,6 (± 2,0%) após VM prolongada</li> <li>Comparado ao grupo VE, a VM prolongada alterou a sensibilidade a ACh</li> <li>A expressão do RNAm da eNOS (óxido nítrico-sintase endotelial) arteriolar do diafragma foi reduzida no grupo VM (<i>versus</i> grupo VE)</li> </ol>	<p>As reduções severas no fluxo sanguíneo diafragmático em repouso e durante as contrações, com VM prolongada, estão associadas à disfunção vascular do diafragma, que ocorre por mecanismos dependentes do endotélio e independentes do endotélio.</p>

5. Rápidos decréscimos no controle vasomotor fornecem um mecanismo para a resposta hiperêmica alterada do diafragma após VM prolongada
6. A perda de biodisponibilidade de NO com VM prolongada contribui para a dilatação diminuída
7. Vasos do grupo VM apresentaram sensibilidade reduzida a ambos os agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos (noradrenalina e fenilefrina)
8. Vasodilatação dependente do endotélio reduzida com VM prolongada pode resultar de um ou combinação de mecanismos, incluindo: 1) biodisponibilidade reduzida de NO, 2) níveis aumentados de citocinas inflamatórias e / ou 3) estresse oxidativo

**Zhou et al. (2019)**

Investigar se a ativação de cPLA2 (fosfolipase citosólica A2) contribui para a geração de ERO mitocondrial induzida por ventilador e disfunção diafragmática e investigar o mecanismo pelo qual o ventilador induz a ativação de cPLA2.

- Modelo experimental: Animal (rato)

1. A perfusão / fluxo sanguíneo diminuiu significativamente no final da VM *versus* valor basal no grupo VM. Não houve alterações significativas na perfusão / fluxo sanguíneo do musculo sóleo em animais em VM (*versus* diafragma)
2. VM por 12 horas induziu a expressão aparente de HIF-1 $\alpha$  (marcador de hipóxia - fator induzível por hipóxia 1-alfa) no diafragma, mas

Coletivamente, nossos achados indicaram que a geração de ERO mitocondriais no diafragma após VM prolongada dependia da ativação do cPLA2. Por outro lado, o estresse oxidativo mitocondrial também promoveu a ativação diafragmática de cPLA2. Portanto, o loop de feedback positivo entre cPLA2 e ERO mitocondriais provavelmente acelera o desenvolvimento de DDIV.

não no sóleo, sugerindo que a VM prolongada induziu hipóxia no diafragma, mas não no sóleo

3. A hipóxia foi capaz de induzir a geração de ERO mitocondrial *in vitro*

4. Hipóxia por 12 horas foi capaz de induzir a ativação da calpaína em células *in vitro*

**Tabela 4: Fluxo sanguíneo diafragmático.** Lista de abreviações: VM = ventilação mecânica; ACh = acetilcolina; CON = controle; VE = ventilação espontânea; NO = óxido nítrico; SNP = nitroprussiato de sódio;

**Tabela 5: Disfunção mitocondrial**

AUTOR (ANO)	OBJETIVO	PRINCIPAIS IDEIAS / TÓPICOS	RESULTADO / CONCLUSÃO
<b>Picard et al. (2015)</b>	<p>1. Determinar os efeitos da VM na forma mitocondrial e nas interações de membrana;</p> <p>2. Avaliar o efeito da VM nas proteínas mitocondriais pró-fusão (Mfn2, OPA1) e pró-fissão (Drp1), conhecidas por mediar o remodelamento mitocondrial e as interações inter-organela.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Animal (camundongo)</li> </ul>	<p>1. As diferenças na morfologia mitocondrial entre os grupos CON e VM foram significantes. Esses dados indicam que a VM está associada à rápida remodelação das mitocôndrias no diafragma, levando a uma mudança para organelas mais curtas, arredondadas e menos morfológicamente complexas dentro de 6 horas após o início da VM</p> <p>2. A quantidade total da proteína de fissão mitocondrial Drp1 no diafragma foi aumentada pela VM, confirmando a presença de fissão aumentada e fragmentação associada das mitocôndrias do diafragma durante a VM</p> <p>3. Proporção maior de mitocôndrias muito pequenas, consistente com a fragmentação mitocondrial</p>	A VM leva rapidamente a um excesso de eventos de fragmentação / fissão nas mitocôndrias, resultando na perda de suas características de especialização morfológica, o que poderia contribuir potencialmente para a patogênese da DDIV.
<b>Berg et al. (2017)</b>	Testar que a fraqueza das fibras musculares do diafragma em PCTs	1. AST e força absoluta máxima foram menores em PCTs críticos ( <i>versus</i> PCTs CON)	PCTs críticos apresentam manifestação de atrofia e fraqueza das fibras musculares do diafragma, na

críticos é acompanhada por função e estrutura mitocondriais prejudicadas, e marcadores de estresse oxidativo aumentados.

- Modelo experimental: Humano

2. Medimos a respiração mitocondrial nas biópsias do diafragma: a "respiração com vazamento", refletindo o vazamento de prótons, não foi diferente nos PCTs críticos *versus* PCTs CON. Sugere que a capacidade e a função mitocondrial sejam preservadas nas fibras do diafragma de PCTs críticos

3. As mitocôndrias de PCTs críticos não diferiram em relação ao tamanho, número e densidade de volume (*versus* CON). Assim, não foram observadas alterações significativas na estrutura mitocondrial nas fibras do diafragma de PCTs críticos

4. O conteúdo de proteínas pró-fusão foi menor em PCTs críticos (*versus* CON). No entanto, o conteúdo de proteínas de fissão foi comparável em PCTs críticos e PCTs CON. Esses resultados indicam que as mitocôndrias nas fibras do diafragma têm uma dinâmica de fusão prejudicada, no entanto, isso não foi acompanhado por grandes alterações na função e na estrutura mitocondrial

5. A concentração de ATP nos PCTs críticos não foi diferente (*versus* CON), sugerindo que o excesso de oferta metabólica não ocorre nas fibras do diafragma dos PCTs críticos

6. Marcadores de estresse oxidativo (nitrotirosina e HNE) foram mais baixos em PCTs críticos (*versus* PCTs CON), enquanto o índice de oxidação foi comparável

ausência de disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Assim, a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo não desempenham papel causador no desenvolvimento de atrofia e fraqueza contrátil do diafragma em PCTs críticos.

**Tabela 5: Disfunção mitocondrial.** Lista de abreviações: VM = ventilação mecânica; CON = controle; DDIV = disfunção diafragmática induzida pelo ventilador; PCT = paciente; AST = área de secção transversal; ATP = adenosina trifosfato

Tabela 6: Estresse oxidativo / antioxidantes

AUTOR (ANO)	OBJETIVO	PRINCIPAIS IDEIAS / TÓPICOS	RESULTADO / CONCLUSÃO
<b>Howe et al. (2015)</b>	<p>Testar a eficácia clínica da suplementação antioxidante na redução da duração da VM.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Humano</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>PCTs críticos apresentam níveis circulantes mais baixos de ácido ascórbico sérico e <math>\alpha</math>-tocoferol. A depleção de antioxidantes ocorre no início do curso de uma doença crítica e se correlaciona com os níveis crescentes de disfunção orgânica.</li> <li>Suplementação antioxidante a cada 8 horas reduziu a duração da VM</li> </ol>	<p>A administração enteral de antioxidantes é uma intervenção simples, segura, barata e eficaz que diminui a duração da VM em adultos críticos.</p>
<b>Song et al. (2018)</b>	<p>Avaliamos o impacto da VM no diafragma pré-termo e o efeito protetor da vitamina A durante a VM.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Animal (cordeiro)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Três dias de VM aumentaram o nível diafragmático da atividade da VUP em 84%</li> <li>Tratamento diário com VARA reduziu a atividade proteolítica <i>versus</i> grupo VM sem tratamento</li> <li>Quantificamos o nível de RNAm de dois componentes principais da via do proteassoma 20S (MuRF1 e MAFbx). O nível de RNAm do MuRF1 aumentou no diafragma do grupo VM <i>versus</i> dois grupos de referência fetais não ventilados</li> <li>Tratamento com VARA impediu o aumento induzido por VM no nível de RNAm de MuRF1 para um nível não diferente dos animais não ventilados</li> <li>A abundância proteica de FOXO1 nuclear foi reduzida no grupo MV + VARA (<i>versus</i> grupo VM sem tratamento)</li> </ol>	<p>Três dias de VM prejudicam o diafragma prematuro através da expressão anormal da composição miofibrilar, ativação de proteases e lesão oxidativa. A administração diária de VARA por 3 dias atenua a sinalização catabólica, provavelmente protegendo as células do estresse oxidativo.</p>

6. A formação de proteínas carboniladas é uma medida do estresse oxidativo e um indicador geral da oxidação das proteínas. A abundância de proteínas carboniladas diafragmáticas aumentou no grupo VM (*versus* grupo não ventilado). Esse aumento foi evitado pelo tratamento com VARA
7. O nível de RNAm de SOD1 (gene antioxidante) foi significativamente menor no diafragma do grupo VM (*versus* grupo não ventilado)

Smuder et al. (2018)

Ver "AUTOFAGIA"

**Tabela 6: Estresse oxidativo / antioxidantes.** Lista de abreviações: VM = ventilação mecânica; PCT = paciente; DDIV = disfunção diafragmática induzida pelo ventilador; VE = ventilação espontânea; AST = área de secção transversal; CON = controle; VUP = via ubiquitina-proteassoma; VARA = vitamina A + ácido retinóico; RNAm = RNA mensageiro; ERO = espécies reativas de oxigênio

**Tabela 7: Ventilação com pressão de suporte**

AUTOR (ANO)	OBJETIVO	PRINCIPAIS IDEIAS / TÓPICOS	RESULTADO / CONCLUSÃO
Marin-corral et al. (2019)	Comparar as características histológicas, nos músculos respiratórios e periféricos, de doadores MSIII (doadores após morte circulatória) e doadores em ME ventilados com diferentes formas de VM. <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Humano</li> </ul>	<p>1. A atrofia do diafragma apareceu mais cedo sob VMC sem estimulação diafragmática do que a atrofia do quadríceps (100 h vs 150 h), mas não foram encontradas diferenças significativas</p> <p>2. Os diafragmas de PCTs em ME apresentaram maior proporção de</p>	Este estudo fornece a primeira evidência em humanos a respeito dos efeitos de diferentes modos de VM (controlada, assistida e espontânea) no dano à miofibrila do diafragma e mostra que a inatividade do diafragma durante a VM está associada ao desenvolvimento de DDIV. Os resultados sugerem que os efeitos deletérios da inatividade do diafragma gerados pela VMC em humanos podem ser atenuados mantendo um certo nível de estimulação do músculo respiratório durante a VM.

	<p>depósitos de lipofuscina [restos de destruição lipídica, marcador indireto de estresse oxidativo] (<i>versus</i> CON);</p> <p>3. Não houve diferenças significativas na avaliação histológica das fibras no quadríceps entre os três grupos</p> <p>4. PCTs MSIII que têm capacidade de estimular seu diafragma apresentam menos DDIV que PCTs em ME</p>	
<p><b>Ge et al. (2015)</b></p>	<p>Explorar os efeitos do PSV no diafragma em um modelo animal e comparar o PSV com outros modos de VM, com todos os modos com o mesmo nível de suporte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Animal (coelho)</li> </ul>	<p>1. A atividade elétrica do diafragma nos 3 grupos de VM foi reduzida (<i>versus</i> CON)</p> <p>2. A variação percentual na atividade elétrica do diafragma foi menor no grupo PSV (34,9%), <i>versus</i> grupos VMC (43%) e A/C (37,1%)</p> <p>3. A atividade da caspase-3 foi elevada nos grupos VMC, A/C e PSV (<i>versus</i> CON)</p> <p>4. A expressão da caspase-3 no grupo PSV foi menor em comparação com os grupos VMC e A/C, ambos com expressão relativamente alta</p> <p>5. Observações da ultraestrutura da fibra muscular diafragmática mostraram diferentes graus de dano nos grupos VM,</p> <p>Embora o modo PSV tenha causado alguma redução na atividade mioelétrica do diafragma e induzido estresse oxidativo e alterações ultraestruturais do diafragma, a atividade elétrica parcial do diafragma foi mantida e a DDIV foi atenuada.</p>

principalmente nas mitocôndrias. O grupo PSV teve a menor lesão mitocondrial.

**Hudson et al. (2015)**

Ver “SÍNTESE PROTEICA E DEGRADAÇÃO (PROTEÓLISE)”

**Zambon et al. (2016)**

Ver “ATROFIA / AFINAMENTO MUSCULAR”

**Tabela 7: Ventilação com pressão de suporte.** Lista de abreviações: MSIII = Maastricht categoria III; ME = morte encefálica; VM = ventilação mecânica; CON = controle; AST = área de secção transversal; MyHC = cadeia pesada de miosina; VMC = ventilação mecânica controlada; PCT = paciente; DDIV = disfunção diafragmática induzida pelo ventilador; VMC = ventilação mecânica controlada; PSV = ventilação com suporte pressórico.

**Tabela 8: Uso de PEEP (pressão positiva expiratória final)**

AUTOR (ANO)	OBJETIVO	PRINCIPAIS IDEIAS / TÓPICOS	RESULTADO / CONCLUSÃO
<b>Lindqvist et al. (2018)</b>	<p>Testar a hipótese de que a VM com PEEP induz atrofia longitudinal, deslocando o diafragma na direção caudal e reduzindo o comprimento das fibras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo experimental: Humano e animal (rato)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Diminuição aguda da PEEP em 5 cmH<sub>2</sub>O causou um deslocamento do diafragma em sentido cranial (0,40 ± 0,10 cm)</li> <li>Diminuição aguda da PEEP em 10 cmH<sub>2</sub>O causou um deslocamento do diafragma em sentido cranial (0,89 ± 0,17 cm)</li> <li>Este movimento caudal do diafragma reduz o comprimento das fibras e sarcômeros; o comprimento das fibras foi menor em ratos que receberam ventilação com PEEP (<i>versus</i> CON), que foi refletido</li> </ol>	<p>VM com PEEP resulta em atrofia longitudinal das fibras do diafragma, uma resposta que é modulada pela elasticidade da titina (proteína sarcomérica). Postulamos que a atrofia longitudinal, em conjunto com a atrofia transversal, dificulta os testes de respiração espontânea em PCTs críticos: durante esses esforços, o volume pulmonar expiratório final é reduzido e as fibras do diafragma encurtadas são esticadas para comprimentos sarcoméricos excessivos. Nesses comprimentos, as fibras musculares geram menos força e a fraqueza do diafragma ocorre.</p>

por um comprimento reduzido de sarcômero nas fibras

4. A tensão máxima diminuiu após 18h de VM (*versus* CON)

5. O comprimento muscular do diafragma para produção máxima de força foi reduzido em 12% (ratos)

6. A PEEP causa fraqueza contrátil com a força máxima gerada em um comprimento muscular mais curto (ratos)

7. O número de sarcômeros em série foi reduzido em 12% nos ratos que receberam VM (*versus* CON)

8. 18 horas de VM com PEEP causam atrofia longitudinal das fibras musculares do diafragma, devido à absorção de sarcômeros em série. As fibras do diafragma se adaptam ao comprimento reduzido absorvendo sarcômeros em série, sem alterações no comprimento do filamento grosso ou fino em ratos e PCTs graves

**Tabela 8: Uso de PEEP (pressão positiva expiratória final).** Lista de abreviações: ME = morte encefálica; VM = ventilação mecânica; Ca<sup>2+</sup> = cálcio; RS = retículo sarcoplasmático; DDIV = disfunção diafragmática induzida pelo ventilador; CON = controle; AST = área de secção transversal; PCT = paciente; PEEP = pressão expiratória final positiva; Ang-(1-7) = angiotensina-(1-7); VUP = via ubiquitina-proteassoma; MyHC = cadeia pesada de miosina