

Disfunção dos músculos respiratórios de pacientes críticos sob ventilação mecânica por insuficiência respiratória aguda: revisão de literatura

Respiratory muscle dysfunction of critical patients receiving mechanical ventilation due to acute respiratory failure: a literature review

Gislaine de Souza Alves¹, Leonardo de Assis Simões², Josiane Alves Caldeira³

¹ Fisioterapeuta especialista em Fisioterapia Respiratória; Profa. Ms. da pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

² Fisioterapeuta especialista em Fisioterapia Respiratória; Prof. Assistente da Faculdade de Fisioterapia do Centro Universitário Newton Paiva, MG

³ Fisioterapeuta especialista em Fisioterapia Respiratória; Profa. Ms. da Faculdade de Fisioterapia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Gislaine de Souza Alves
R. Goiás 317 ap.206
30190-030 Belo Horizonte MG
e-mail:
alvesgislaine@yahoo.com.br;
leonardo.simoese@taskmail.com.br;
jocvasconcellos@terra.com.br

APRESENTAÇÃO
fev. 2005

ACEITO PARA PUBLICAÇÃO
jan. 2006

RESUMO: A disfunção dos músculos respiratórios é uma das conseqüências da ventilação mecânica em paciente crítico. Em alguns casos a fraqueza muscular é decorrente de sua doença de base. Nota-se a redução da força diafragmática após 12 h de ventilação mecânica controlada de acordo com estudos experimentais em modelos animais. Entretanto, há vários fatores que podem ser responsáveis pela disfunção muscular respiratória e conseqüente dificuldade no desmame da VM. O objetivo desta revisão foi verificar as causas das alterações dos músculos respiratórios em pacientes que apresentam insuficiência respiratória aguda. A busca nas principais bases de dados eletrônicas resultou na seleção de estudos experimentais e de revisão dos últimos 10 anos, sendo a maioria realizada em modelos animais. Observou-se que a disfunção muscular respiratória é multifatorial, podendo estar relacionada à sepse, ao uso de medicamentos, à desnutrição e à própria ventilação mecânica controlada. É necessário identificar cada um desses fatores, visto que, isolados ou associados, potencializam a disfunção muscular respiratória.

DESCRIPTORES: Insuficiência respiratória/reabilitação; Músculos respiratórios; Respiração artificial; Revisão de literatura

ABSTRACT: Impairment of breathing muscles is one of many consequences of mechanical ventilation in critical patients. In some cases, muscle weakness is due to patients' disease itself. According to experimental studies conducted with animals, diaphragm force decreases after 12 hours of controlled mechanical ventilation. However, many factors might be responsible for such breathing muscles dysfunction and consequent difficulty in weaning from mechanical ventilation. The aim of the present review was to search for the causes of breathing muscle alterations in patients who present acute respiratory failure. The search in main electronic databases led to selecting experimental and review studies published in the last 10 years, most of which were conducted with animal models. According to the reviewed studies, impairment of breathing muscles is multi-factorial and might be related to sepsis, medicine consumption, nutrition deprivation, and to the controlled mechanical ventilation itself. It is mandatory to identify each of these factors since, either isolated or associated, they increase respiratory muscle dysfunction.

KEY WORDS: Literature review; Respiration, artificial; Respiratory insufficiency/rehabilitation; Respiratory muscles

INTRODUÇÃO

O fenômeno da respiração processa-se pela integração dos pulmões ao sistema nervoso central e periférico e com a caixa torácica e músculos respiratórios; é atividade muscular coordenada^{1,2}, que pode ser comprometida por doenças que afetem qualquer componente do sistema, desde o sistema nervoso central até a unidade alveolar. Determinadas situações podem alterar a função muscular respiratória induzindo a fraqueza ou a fadiga, levando à insuficiência ventilatória crônica ou aguda. Nessas situações, quando a sobrecarga imposta excede a capacidade da bomba muscular, ocorre a falência ventilatória³.

A fraqueza muscular respiratória pode estar presente em estágios tardios de doenças neurológicas e neuromusculares, anormalidades estruturais da caixa torácica e doenças obstrutivas¹. Esses casos podem ser indicações primárias para ventilação mecânica (VM), sendo o suporte ventilatório essencial no manejo da insuficiência respiratória^{1,3-5}, embora as indicações mais usuais na unidade de terapia intensiva (UTI) sejam o trauma, as cirurgias e a sepse em pacientes previamente hígidos³.

As anormalidades neuromusculares da doença crítica (ANMDC) são comumente encontradas nos pacientes internados em UTIs, sendo que 50% dos pacientes sob VM por período superior a sete dias desenvolvem anormalidades eletrofisiológicas, com incidência média de 25% de fraqueza muscular^{1,6-8}. Essas desordens neuromusculares adquiridas na UTI geram dificuldade no desmame da VM^{1,2,6,8,9}, custos hospitalares elevados^{6,8} e mortalidade aumentada⁸. Em torno de 70 a 80% desses pacientes conseguem ser extubados² após reversão da causa que originou a necessidade de VM^{5,10,11}; entretanto, 20 a 50% destes podem apresentar dificuldades no desmame, requerendo suporte ventilatório prolongado¹⁰.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura existente pa-

ra verificar se a disfunção muscular respiratória em pacientes que apresentaram insuficiência respiratória aguda (IRpA) na UTI é decorrente da VM ou associação dos fatores envolvidos nesse processo.

METODOLOGIA

A presente revisão crítica de literatura científica foi feita nas bases de dados Medline, Cochrane, Cinhal e Lilacs. Foram incluídos artigos dos últimos 10 anos de publicação. A busca foi por estudos experimentais em humanos ou animais, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram cruzadas as palavras chaves *critical care*, *mechanical ventilation*, *respiratory muscle alterations*, *dysfunction*, *acute respiratory failure*. Nessa busca, foram encontrados 74 artigos, sendo selecionados 18 e utilizados 14 após a leitura do resumo ou do texto na íntegra. Além destes, foram incluídos 15 artigos provenientes das referências dos artigos lidos, totalizando 29 artigos.

A maior parte dos artigos encontrados consiste em estudos realizados em animais e 8% são estudos de revisão da literatura. Foram excluídos estudos em pacientes ou animais portadores de doenças pulmonares, cardíacas, neurológicas, neuromusculares ou em pacientes sob ventilação não-invasiva, em pós-operatório e em terapia medicamentosa prévia.

Disfunção muscular do doente crítico

Em estudo de revisão de De Jonghe *et al.*⁹, os autores determinaram as principais ANMDC adquiridas na UTI, principalmente após VM. São classificadas, de acordo com as causas, em polineuropatias da doença crítica e miopatias agudas associadas à VM, drogas e sepse^{1,6,8}.

As ANMDC são definidas como lesões do nervo periférico, do músculo ou da junção neuromuscular, que aparecem durante a permanência do paciente na UTI. Por isso, os termos neuromiopia, fraqueza muscular e

paresia adquirida na UTI vêm sendo utilizados para designar a disfunção neuromuscular periférica. Os testes eletrofisiológicos evidenciam axonopatia sensoriomotora, sendo o diagnóstico definitivo feito por biópsia muscular, em que se nota enfraquecimento difuso por atrofia de fibras tipo II e elevação transitória dos níveis de creatina fosfoquinase⁹.

As polineuromiopatias apresentam incidência alta nos pacientes de UTI. Em revisão realizada por Deem *et al.*⁸, demonstrou-se incidência de 48 a 96%, não estando evidente quais fatores de risco estariam envolvidos. Segundo os autores, considera-se a presença de múltiplos fatores potenciais de risco, e embora os estudos sejam limitados, conclusões preliminares podem ser obtidas quanto à associação desses fatores e o desenvolvimento das ANMDC, por exemplo: hiperglicemia; fatores específicos da doença, do paciente, do tratamento e complicações da doença; sepse e disfunção orgânica múltipla.

Nos pacientes com IRpA tratados com doses prolongadas de corticosteróide e bloqueadores neuromusculares, principalmente quando usados em associação, observou-se atrofia muscular de fibras tipo II, necrose e axonopatia^{2,6}. A perda de massa muscular causada pela redução do número de fibras tipo II pode ser agravada ou mesmo promovida por distúrbios metabólicos como hipofosfatemia, hipo ou hipermagnesemia, hipo ou hipercalemia e desnutrição^{2,9,12-14}, condições que são constantemente observadas em pacientes de UTI².

Ventilação mecânica

O suporte ventilatório é tratamento essencial para muitos pacientes em terapia intensiva e vem sendo largamente utilizado nesses pacientes, independentemente de sua faixa etária e do tipo de UTI^{4,5}. Estudos experimentais recentes^{11,12,15-18}, em animais, têm sido desenvolvidos para avaliar o efeito da VM na função muscular. A ventilação mecânica prolongada é capaz de alte-

rar as propriedades contráteis do diafragma. Em 2002, Sasson *et al.*¹⁶ avaliaram o efeito do tempo de ventilação mecânica controlada (VMC) nas propriedades contráteis do diafragma em coelhos e demonstraram redução na capacidade de geração de força no diafragma em VMC; e, ainda, que essa redução é tempo-dependente no animal intubado *in vivo* e *in vitro*. Particularmente, *in vivo*, a pressão transdiafragmática máxima reduziu a força do diafragma em 27 e 51% ($p < 0,01$) após um e três dias de VMC, respectivamente, mas permaneceu inalterada em animais anestesiados e ventilados no modo pressão positiva contínua na via aérea. Ainda em 2002, Yang *et al.*¹⁸, de forma semelhante, estudaram o uso da VMC na função do diafragma com o objetivo de determinar se ocorreria alteração no padrão da cadeia pesada de miosina (CPM) da miofibrila diafragmática em ratos, além de avaliar os efeitos da VMC na área de secção transversa das fibras tipo I, II e fibras híbridas. Foi um estudo controlado, em que os animais foram submetidos à VMC por até quatro dias. Foram analisados os músculos diafragma costal, extensor longo dos dedos e sóleo. Verificou-se que no grupo da VMC, houve redução nas fibras tipo I e aumento da proporção de fibras híbridas, comparado ao outro grupo que foi anestesiado e permaneceu em respiração espontânea, com forte correlação entre o tempo de VM e a proporção das fibras híbridas ($r = 0,85$). Na análise dos músculos do membro, não houve diferença entre os grupos. O estudo concluiu que um período curto de VM é capaz de gerar alterações significativas no remodelamento do diafragma de ratos, podendo interferir no processo de descontinuação da VM.

No ano seguinte, Capdevila *et al.*¹² demonstraram que, em coelhos sob VMC por tempo médio de 51 h, existiam alterações nas propriedades contráteis e nos tipos de fibras do músculo diafragma e 5^o intercostal externo. Não houve redução significativa do peso corporal nos grupos experimental e controle, porém o peso dos

músculos respiratórios foi significativamente menor no grupo experimental. As diferenças no diâmetro e área de secção transversa ocorreram nos três tipos de fibras de ambos os grupos, sendo significativa a redução de fibras somente para o tipo IIa e IIb ($p < 0,05$), com redução maior de 21 e 23%, respectivamente, no músculo diafragma.

Diferentemente de alguns autores^{12,16,18}, Raczy *et al.*¹¹ consideram que curto prazo de VMC (24 h) resulta em alterações nas proteínas contráteis e nos níveis de transcrição do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm). Foram realizadas duas séries experimentais em que, primeiro, examinaram-se as consequências de 24 h de VM na expressão de alguns fatores do diafragma e, em seguida, determinaram-se os efeitos de 24 h de mobilização passiva rítmica e descondicionamento induzido por imobilização no gastrocnêmio. Os fatores estudados foram: fatores reguladores musculares (determinação miogênica, miogenina Myf5) proteínas de ligação inibidoras do DNA, isoformas de CPM, bomba de Serca ATPase (bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático) e receptor alfa-acetilcolina. Os resultados demonstraram que a anestesia e, particularmente, a VMC alteraram os níveis de RNAm e das isoformas CPM, precocemente, 24 h após a VM. Contudo, não houve alteração na expressão dos fatores estudados no gastrocnêmio. Embora a anestesia contribua para essas alterações, elas foram significativamente maiores no grupo sob VM. Entretanto, estudo experimental realizado em 2004 por Shanely *et al.*¹⁷ demonstrou *in vivo* que animais submetidos a 6 h de VMC já apresentam diminuição de 30% ($p < 0,05$) da síntese proteica e 65% ($p < 0,05$) da síntese da CPM do diafragma, quando comparados ao grupo controle sem alterações nos tipos de fibras transcritas pelo RNAm. Nesse estudo, [C]leucina (substância incorporada às proteínas musculares) foi adicionada ao plasma para quantificar as proteínas. Ao avaliar 18 h de VMC, esses achados persistiram, mas a fibra tipo IIx reduziu-se em 60%, na comparação com o grupo controle. Esses resul-

tados sustentam a hipótese de que a atrofia diafragmática induzida pela VM esteja associada à redução da síntese proteica diafragmática.

O uso da VMC durante a sepse foi avaliado por Ebihara *et al.*¹⁵ em relação ao impacto na lesão sarcolemal diafragmática de 15 ratos divididos em três grupos: controle, séptico e séptico com VMC. Os autores confirmaram por modelo *in vitro* que o estresse mecânico e oxidativo atuam juntos e sinergicamente para favorecer lesão sarcolemal. O uso da VM durante a sepse, nesse estudo, foi essencial para prevenir dano ao sarcolema e para melhorar a produção de força diafragmática.

Sepse

Alguns autores^{2,3,6}, em estudos de revisão, concordam que a sepse possa causar fraqueza muscular nos pacientes em UTI. Essa condição neuromuscular foi associada à falência no desmame da VM em pacientes com sepse ou síndrome inflamatória de resposta sistêmica (SIRS). Achados eletrofisiológicos demonstraram evidência de degeneração axonal de fibras motoras e sensoriais^{2,6}, que representa as manifestações neurais da disfunção orgânica múltipla (DOM)². Segundo Anzueto⁶, 70% dos pacientes com DOM apresentam degeneração axonal com atividade sensorial e motora deficitária e 30% têm sinais clínicos de fraqueza, falência no desmame e reflexos tendinosos profundos diminuídos ou ausentes, com função dos nervos cranianos preservados. Há relato de que até 70% dos pacientes sépticos na UTI desenvolvem polineuropatia associada a altas taxas de mortalidade⁶.

Foi proposto um modelo animal por Matuszczak *et al.*¹⁹ para avaliar a função diafragmática e de músculos periféricos associada às alterações inflamatórias da sepse, em que se induziu pancreatite necrotizante aguda. Nesse estudo, foram avaliadas as propriedades contráteis dos músculos diafragma, sóleo e extensor longo dos dedos, encontrando significativa redução da força do diafragma para todas as frequências de estímulo utilizadas e tam-

bém na capacidade de resistência do grupo experimental, quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$). A função dos músculos periféricos não mostrou alteração significativa em qualquer dos grupos.

Para avaliar o efeito da peritonite na fibra diafragmática e na fibra solear, Lin *et al.*¹⁴ analisaram o efeito do óxido nítrico e sua capacidade de produzir lesão em ratos. Foi um estudo controlado, em que dois modelos de toxemia foram empregados; em ambos houve significativos danos sarcolemas e alterações no potencial de membrana da miofibrila diafragmática. A lesão sarcolemal induzida pela sepse foi significativamente maior no diafragma que no sóleo ($p < 0,05$). Os sinais morfológicos e eletrofisiológicos da lesão diafragmática foram amenizados com administração da enzima inibidora do óxido nítrico sintase.

Na sepse, o aumento dos radicais livres é condição que predispõe o tecido à lesão e conseqüente disfunção dos músculos respiratórios. Essas espécies de oxigênio reativo são o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o radical superóxido (O_2^-) e o radical hidroxila (OH). Em ensaio clínico realizado em 2001 por Callanhan *et al.*²⁰ no diafragma de ratos, com oxigênios reativos H_2O_2 , O_2^- e OH, instituídos isoladamente em cada um dos três grupos do estudo, verificou-se que as proteínas contráteis são susceptíveis a modificações pelo O_2^- e OH. A exposição a esses agentes induziu alterações na função fisiológica com redução da capacidade de geração de força absoluta no músculo, sem alterações na sensibilidade ao cálcio.

Previamente, Fujimura *et al.*²¹ (2000) avaliaram o efeito do Isoproterenol na contratilidade diafragmática *in vitro* de ratos e demonstraram que esse medicamento aumenta a contratilidade e acelera a recuperação da fadiga diafragmática na peritonite séptica, pela ativação do sistema adenilato ciclase. Em outro estudo do mesmo ano, Fujimura *et al.*¹³ investigaram o efeito de três enzimas removedoras de

radicais livres (PEG-SOD, PEG-CAT, DMSO) e a concentração de malondialdeído (MDA) na contratilidade diafragmática durante a peritonite séptica, tendo observado que a capacidade de geração de força estava estatisticamente reduzida e os níveis de MDA estavam elevados no grupo séptico. As enzimas PEG-SOD, PEG-CAT e DMSO melhoraram significativamente a contração diafragmática e preveniram a elevação de MDA ($p < 0,001$). Os resultados sugerem que vários tipos de radicais livres derivados do oxigênio têm seu papel na redução da contratilidade diafragmática após sepse.

No ano seguinte, Taille *et al.*²² avaliaram o efeito protetor da hemo-oxigenase na peritonite séptica de ratos. Mantendo-se um grupo controle, o grupo experimental recebeu inoculação intraperitoneal de *Escherichia coli*. Os resultados mostraram importante papel protetor da hemo-oxigenase contra a disfunção diafragmática induzida pela sepse, podendo estar relacionado a suas propriedades anti-oxidantes.

Medicamentos

A miopatia por esteróide pode apresentar-se como processo agudo ou crônico, cujos mecanismos de miocrose envolvem diminuição da produção de proteínas contráteis e aumento na renovação de substratos bioquímicos¹. Outros potenciais mecanismos incluem catabolismo miofibrilar aumentado, atividade glicolítica prejudicada, lentificação cinética das pontes cruzadas e expressão reduzida da Serca¹. Esse tipo de miopatia pode também ser resultante da ativação de um sistema protease ATP-dependente¹. Segundo Laghi e Tobin¹, mais de 2/3 dos pacientes em VM que receberam glicocorticóides e bloqueadores neuromusculares (BNM) por mais de dois dias desenvolveram fraqueza prolongada, assim como os que receberam aminoglicosídeos, os quais interferem na transmissão neuromuscular.

Deem *et al.*⁸ também relataram que os BNM e corticosteróides podem estar

associados ao desenvolvimento da miopatia do doente crítico, além de possíveis fatores de risco adicionais, como sexo feminino, idade avançada, aminoglicosídeos, utilização de catecolaminas/vasopressores, nutrição parenteral, hiperglicemia, terapia para transplante renal.

Alguns autores^{7,23,24} conseguiram demonstrar, por meio de estudos prospectivos de coorte, efeito medicamentoso negativo sobre a fibra muscular. Campellone *et al.*²³ observaram 87 pacientes após transplante hepático, dos quais sete (8%) apresentaram incidência das anormalidades neuromusculares da doença crítica (ANMDC) diagnosticadas pelo exame físico. No entanto, De Jonghe *et al.*⁷ observaram incidência de 25,3% em 95 pacientes sob VM por mais de sete dias. Nesses trabalhos, os autores discutem como fator de risco independente o uso de corticosteróides. Em relação aos BNM, o estudo de Garnacho-Montero *et al.*²⁴, por meio de dados eletrofisiológicos, demonstrou incidência de 68,5% de ANMDC em 73 pacientes com sepse e DOM, os quais estavam sob VM por período maior que 10 dias.

De Jonghe *et al.*⁹, em estudo de revisão de 2004, demonstraram que os corticosteróides e BNM estão implicados na gênese de ANMDC. Os corticosteróides mostraram associação independente com a ANMDC na análise de três estudos prospectivos. Quanto aos BNM, dos oito estudos avaliados, apenas um mostrou associação independente.

Desnutrição

A desnutrição proteico-calórica é condição que altera a composição corporal, produzindo redução da massa geral do corpo e alterações minerais e iônicas que acompanham a deterioração de múltiplos órgãos. É capaz de afetar, entre outros, o sistema respiratório, podendo ocasionar disfunção no impulso inspiratório, nos músculos respiratórios, na mecânica ventilatória, nas trocas gasosas e nos mecanismos de defesa frente às infecções²⁵.

O impacto dessa condição sobre o sistema respiratório afeta a performance muscular respiratória²⁶, principalmente do diafragma^{1,9,25,27}, sendo fator chave na patogênese da falência da bomba muscular respiratória, gerando necessidade de VM prolongada e dependência dela²⁶. A desnutrição é observada com relativa freqüência nos pacientes críticos por apresentarem hipermetabolismo, com reduzidas taxas de síntese proteica, ou por apresentarem co-morbidades associadas, tais como doença pulmonar crônica, sepse, trauma e disfunção cardíaca²³. A influência negativa dessa situação afeta diretamente a função muscular respiratória pela perda dos elementos contráteis^{1,9,12} e, indiretamente, por piorar ou induzir desarranjos na composição muscular^{1,26,27}.

A ingesta inadequada, sobretudo em situações críticas, ativa diversos mecanismos como catabolismo proteico e gliconeogênese, para proporcionar energia. Como consequência da depleção nutricional prolongada, ocorre diminuição da massa e contratilidade muscular²⁵. Koerts-de Lang *et al.*²⁸ conseguiram demonstrar esse efeito no diafragma de ratos, que foram divididos em quatro grupos, recebendo tratamento por quatro semanas. Um grupo recebeu tratamento com corticóide (acetato de triancinolona), outros dois grupos foram submetidos a graus diferentes de desnutrição, o quarto foi o controle. O peso do diafragma foi

significativamente menor em todos os grupos, comparado ao do grupo controle. A atrofia induzida pelo corticóide ocorreu nas fibras do tipo II e a desnutrição grave induziu a atrofia de todos os tipos de fibras (tipo I, 23%, tipo IIa, 38% e IIx/b, 48%). Por outro lado, o grupo submetido à desnutrição grave apresentou pequeno mas significativo aumento na porcentagem de fibras tipo IIa. Tanto o grupo que recebeu corticóide quanto o grupo submetido à desnutrição intensa apresentaram alteração na contratilidade diafragmática, apesar do comprometimento desigual dos tipos de fibras musculares. Esse mesmo autor²⁹, em 2000, utilizando a mesma metodologia, buscou observar o efeito do corticóide e da desnutrição por tempo menor, duas semanas. A redução da massa muscular diafragmática foi similar no grupo que recebeu corticóide e no grupo submetido à desnutrição grave. Já a atrofia das fibras tipo IIx/b foi maior no grupo que recebeu corticóide. O estudo realizado por Ameredes *et al.*, em 1999²⁷, também evidenciou redução das fibras tipo IIb (54-32%) e IIx (31-30%), mas com aumento das fibras tipo I (32-73%) e IIa (22-23%) do diafragma de ratos submetidos a desnutrição crônica. A redução na massa muscular diafragmática e alteração nos tipos de CPM foram responsáveis por redução da produção total de força muscular e da resistência à fadiga ($p < 0,05$). Ao se utilizar a reposição dietética associada ao hormônio de crescimento, houve

reversão das alterações na composição proteica e na performance mecânica muscular do diafragma dos ratos em situação de desnutrição crônica.

A detecção da deficiência nutricional é pois parte importante da terapêutica desses pacientes, uma vez que eles apresentam maior morbi-mortalidade^{3,25,26}. Alguns estudos, no entanto, demonstram que as consequências deletérias da desnutrição podem ser parcialmente revertidas com adequado suporte nutricional^{1,12,27}, o qual pode inclusive favorecer o desmame da VM^{1,5}.

CONCLUSÃO

Observou-se que a disfunção muscular respiratória é, na maioria das vezes, multifatorial. Muitas vezes o diagnóstico exato da fraqueza ou fadiga é limitado pelas condições do paciente e pelos recursos técnicos disponíveis, ficando a cargo dos profissionais inferirem possíveis causas dessas disfunções. A VM é apontada como causa direta de fraqueza muscular, quando utilizada no modo controlado, por levar à inatividade elétrica dos músculos respiratórios. Entretanto, atenção também deve ser dada às doses de bloqueadores neuromusculares, à combinação com corticosteróides e à nutrição adequada do doente crítico e ao controle da sepse, visto que estes fatores isolados e associados potencializam a disfunção muscular respiratória.

REFERÊNCIAS

- 1 Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(1):10-48.
- 2 Rossi A, De Ninno G, Mergoni M. Respiratory muscles in intensive care medicine. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999;54(6):532-8.
- 3 Polkey MI, Moxham J. Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest.* 2001;119(3):926-39.
- 4 Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1450-8.
- 5 Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology. *Eur Respir J.* 2002;20(6):1579-86.
- 6 Anzueto A. Muscle dysfunction in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2004;1(2):99-112.
- 7 De Jongue B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288(22):2859-67.
- 8 Deem S, Lee CM, Curtis JR. Acquired neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):735-9.
- 9 De Jongue B, Sharshar T, Hopkison N, Outin H. Paresia após ventilação mecânica. *Curr Opin Crit Care.* 2004;1(2):120-5.
- 10 Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;332(6):345-50.
- 11 Racz GZ, Gayan-Ramirez G, Testelmans D, Cadot P, De PK, Zador E, et al. Early changes in rat diaphragm biology with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(3):297-304.
- 12 Capdevila X, Lopez S, Bernard N, Rabischong E, Ramonatxo M, Martinazzo G, et al. Effects of controlled mechanical ventilation on respiratory muscle contractile properties in rabbits. *Intensive Care Med.* 2003;29(1):103-10.
- 13 Fujimura N, Sumita S, Aimonio M, Masuda Y, Shichinohe Y, Narimatsu E, et al. Effect of free radical scavengers on diaphragmatic contractility in septic peritonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2159-65.
- 14 Lin MC, Ebihara S, Qel D, Hussain SN, Yang L, Gottfried SB, et al. Diaphragm sarcolemmal injury is induced by sepsis and alleviated by nitric oxide synthase inhibition. Part I. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5):1656-63.
- 15 Ebihara S, Hussain SN, Danelou G, Cho WK, Gottfried SB, Petrof BJ. Mechanical ventilation protects against diaphragm injury in sepsis: interaction of oxidative and mechanical stresses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):221-8.
- 16 Sasson CH, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl. Physiol.* 2002;170:994-9.
- 17 Shanely RA, van Gammeren D, Deruisseau KC, Zergeroglu AM, McKenzie MJ, Yarasheski KE, et al. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(9):994-9.
- 18 Yang L, Luo J, Bourdon J, Lin MC, Gottfried SB, Petrof BJ. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(8):1135-40.
- 19 Matuszczak Y, Viires N, Allamedin H, Aubier M, Desmots JM, Dureuil B. Alteration in diaphragmatic function induced by acute necrotizing pancreatitis in a rodent model. Part I. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5):1623-8.
- 20 Callahan LA, She ZW, Nosek TM. Superoxide, hydroxyl radical, and hydrogen peroxide effects on single-diaphragm fiber contractile apparatus. *J Appl Physiol.* 2007;90:45-54.
- 21 Fujimura N, Sumita S, Narimatsu E, Nakayama Y, Shichinohe Y, Namiki A. Effects of isoproterenol on diaphragmatic contractility in septic peritonitis. Part 1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2):440-6.
- 22 Taille C, Foresti R, Lanone S, Zedda C, Green C, Aubier M, et al. Protective role of heme oxygenases against endotoxin-induced diaphragmatic dysfunction in rats; pt I. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3):753-61.
- 23 Capdevila X, Lopez S, Bernard N, Rabischong E, Ramonatxo M, Martinazzo G, et al. Effects of controlled mechanical ventilation on respiratory muscle contractile properties in rabbits. *Intensive Care Med.* 2003;29(1):103-10.

Referências (cont.)

- 24 Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar A, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences: a cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1288-96.
- 25 Gonzalez-Moro JMR, Ramos PL, Abad YM. Función de los músculos respiratorios en la desnutrición y en el enfermo crítico. *Arch Bronconeumol.* 2002;38(3):131-6.
- 26 Fiacadore E, Zambrelli P, Tortorella E. Physiopathology of respiratory muscles in malnutrition. *Minerva Anesthesiol.* 1995;61(3):93-9.
- 27 Ameredes BT, Watchko JF, Daood MJ, Rosas JF, Donahoe MP, Rogers RM. Growth hormone restores aged diaphragm myosin composition and performance after chronic undernutrition. *J Appl Physiol.* 1999;87(4):1253-9.
- 28 Koerts-de Lang E, Schols AM, Wouters EF, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Contractile properties and histochemical characteristics of the rat diaphragm after prolonged triamcinolone treatment and nutritional deprivation. *J Muscle Res Cell Motil.* 1998;19(5):549-55.
- 29 Koerts-de Lang E, Schols AM, Rooyackers OE, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Wouters EF. Different effects of corticosteroid-induced muscle wasting compared with undernutrition on rat diaphragm energy metabolism. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82(5-6):493-8.