

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DO TREINAMENTO MUSCULAR
INSPIRATÓRIO POR *THRESHOLD* *IMT* NO PROCESSO DE
ACELERAÇÃO DO DESMAME DA VENTILAÇÃO
MECÂNICA**

Robledo Leal Condessa

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DO TREINAMENTO MUSCULAR
INSPIRATÓRIO POR *THRESHOLD IMT* NO PROCESSO DE
ACELERAÇÃO DO DESMAME DA VENTILAÇÃO
MECÂNICA**

Robledo Leal Condessa

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia Regina Rios Vieira

*Dissertação de Mestrado
apresentada no Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências
Médicas, para obtenção do título
de Mestre em Medicina*

2008

Agradecimentos

- Às Dras. Sílvia Regina Rios Vieira e Janete Salles Brauner, pela orientação. pelo estímulo e incentivo a minha formação profissional e pela dedicação à pesquisa em Terapia Intensiva.
- Aos colegas colaboradores dessa pesquisa que tornaram possível a conclusão desse estudo, em especial a Andressa Lucena Saul, Ana Carolina Teixeira Silva e Marcela Baptista pelo destacado empenho nas coletas de dados.
- Aos enfermeiros, médicos e técnicos de enfermagem do serviço de terapia intensiva do HCPA, que sempre dispostos, colaboraram alegremente na coleta dos dados.
- Ao estatístico Mathias Bressel pela paciência dirigida à exaustiva análise dos resultados
- A Alexandre Chini, por todo o apoio durante a elaboração deste estudo e pela colaboração na estruturação do artigo em inglês.
- Aos meus tios Lino e Ezany Pereira pelo incentivo durante o período deste estudo.
- Aos meus pais, Raphael e Marilê Condessa, pela criação e formação de meu caráter, e por sempre acreditarem nas minhas escolhas, independente do quão difíceis estas possam ser.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo	11
1 – INTRODUÇÃO	11
2 – REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 – <i>Aspectos gerais</i>	13
2.2 – <i>Disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica</i>	14
2.3 – <i>Evidências da disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica</i>	14
2.4 - <i>Alterações dos músculos respiratórios associadas à disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica</i>	16
2.4.1 – <i>Atrofia muscular</i>	16
2.4.2 – <i>Estresse oxidativo</i>	17
2.4.3 – <i>Lesão estrutural</i>	18
2.4.4 – <i>Remodelamento muscular</i>	19
2.4.5 – <i>Enzimas metabólicas</i>	20
2.5 – <i>Influência dos corticosteróides na função muscular</i>	20
2.6 – <i>Disfunção das fibras musculares do diafragma na doença pulmonar obstrutiva crônica</i>	21
2.7 – <i>Treinamento muscular respiratório</i>	23
2.8 – <i>Desmame da ventilação mecânica</i>	26
2.8.1 – <i>Índices preditivos de desmame</i>	27
2.8.2 – <i>Técnicas de desmame</i>	28
2.9 – <i>Relação força muscular respiratória versus tempo de ventilação mecânica</i>	29
3 – REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	30
4 – HIPÓTESE	41

4.1 – Hipótese Nula	41
4.2 – Hipótese Alternativa	41
5 – OBJETIVOS	41
5.1 – Objetivo Geral	41
5.2 – Objetivos Específicos	41
Artigo em Inglês: Is threshold IMT useful to accelerate weaning from mechanical ventilation?	42
ABSTRACT	43
INTRODUCTION	45
MATERIAL AND METHODS	46
Study Population	46
Study Variables	47
Data Collection	47
Statistical Analysis	48
RESULTS	49
Patients Characteristics	49
DISCUSSION	56
CONCLUSION	59
REFERENCES	59
Considerações Finais	64
ANEXOS	65
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	66
ANEXO B – Ficha de Acompanhamento	68

Lista de Abreviaturas

Abreviaturas da dissertação

ATP - adenosina trifosfato

BAMPS - bilateral anterior magnetic phrenic stimulation

cmH₂O - centímetros de água

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

f/Vt - índice de respiração superficial

GM-CSF - granulocyte-macrophage colony stimulating factor

IL - interleucina

IMT - inspiratory muscle training

PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono arterial

PaO₂ - pressão parcial de oxigênio arterial

PEEP - positive end-expiratory pressure

PEP - positive expiratory pressure

PiMáx - pressão inspiratória máxima

PSV - pressão de suporte ventilatório

SIMV – ventilação mandatória intermitente sincronizada

TNF- α - fator de necrose tumoral

UTI - unidade de terapia intensiva

VIDD - ventilator-induced diaphragmatic dysfunction

VM - ventilação mecânica

VMC - ventilação mecânica controlada

Nota: Várias siglas foram mantidas conforme a língua inglesa, bem como a sua definição, por assim serem conhecidas universalmente

Abreviaturas do artigo em inglês

ANOVA - analysis of variance

APACHE II - accute physiology and chronic health evaluation II

bpm - beats per minute

cmH₂O - centimeters of water

CMV - controlled mechanical ventilation

COPD - chronic obstructive pulmonary disease
ETT - endotracheal tube
f - respiratory rate
FiO₂ - fraction of inspired oxygen
f/Vt - rapid shallow breathing index
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCO₃ - bicarbonate
HI - hemodynamic instability
HMD - Hospital Mãe de Deus
HR - heart rate
ICU - intensive care unit
K - potassium
MAP - mean arterial pressure
MEP - maximal expiratory pressure
mEq - miliequivalent
mEq/l - miliequivalent per litre
Mg - magnesium
MIP - maximal inspiratory pressure
ml - millilitres
mmHg - millimeters of mercury
mpm – movements per minute
MV - mechanical ventilation
Na - sodium
NI - neuromuscular illness
NPPV - non-invasive mechanical ventilation with positive pressure
PaO₂/FiO₂ - partial pressure of arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ratio
pH - hydrogenionic potential
PSV - pressure support ventilation
SatO₂ - oxygen saturation
SD - standard deviation
SENS - trigger sensitivity
SpO₂ - periferic oxygen saturation
SPSS - Statistical Package for Social Science
V_E - minute ventilation

V_t - tidal volume

Lista de Figuras

Figuras do artigo em inglês

Figure 1 - Patients profile	49
Figure 2 - MV Time in hours	53
Figure 3 - MIP and MEP evaluation	54
Figure 4 - Vt Evaluation in patients that used corticosteroids	55

Lista de Tabelas

Tabelas do artigo em inglês

Table 1 - General characteristics of the patients	50
Table 2 - Comparison of the respiratory characteristics from the first up to the last day	51
Table 3 - Evaluation of vital signs pre and post 1 minute from the first up to the last day	51
Table 4 - Ventilatory support characteristics from the first up to the last day	52
Table 5 - Laboratory characteristics from the first up to the last day	52
Table 6 - Clinical evolution	56

Resumo

A utilização da ventilação mecânica (VM) pode contribuir para a atrofia dos músculos respiratórios devido ao desuso destes, uma vez que as estruturas subcelulares das miofibrilas do diafragma são diretamente afetadas, dificultando dessa forma o desmame do ventilador mecânico.

Com base nesses dados o treinamento dos músculos inspiratórios pode ser uma estratégia que visa não somente o aumento da força dos músculos envolvidos como também a diminuição do tempo de VM, uma vez que, danos no músculo diafragma de animais em ventilação mecânica controlada (VMC), estudados experimentalmente, foram evidenciados em poucas horas de utilização do suporte ventilatório invasivo.

Por ser fluxo independente, o *threshold IMT (inspiratory muscle training)* mantém carga linear pressórica, sendo assim o modo mais indicado para realizar o treinamento dos músculos inspiratórios. Entretanto estudos que analisem a utilização do *threshold IMT* em pacientes sob regime ventilatório invasivo a curto prazo são inexistentes, mas necessários para que se obtenha respostas adequadas para tal hipótese.

1 – INTRODUÇÃO

Grande parte dos pacientes criticamente enfermos internados na unidade de terapia intensiva (UTI) necessita de ventilação mecânica (VM), elevando dessa forma os custos relacionados a sua utilização, bem como aumento da morbimortalidade, de lesão pulmonar associada à VM (1), e da disfunção diafragmática induzida pela VM (*Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction - VIDD*) (2). Assim sendo, é muito importante reconhecer quando o paciente está pronto para ser extubado (3, 4).

Como confirmado em estudos experimentais, a VM por si só pode contribuir para as dificuldades no desmame, devido à atrofia e a outros efeitos de desuso

dos músculos respiratórios (2). Estes efeitos se desenvolvem mais rapidamente e em maior extensão nos músculos respiratórios do que nos periféricos (5). A atrofia por desuso pode resultar da diminuição da síntese protéica (6), do aumento da proteólise em conjunto com a evidência do estresse oxidativo induzido pela oxidação protéica e peroxidação lipídica (7). Estruturas subcelulares anormais das miofibrilas do diafragma são significativamente correlacionadas com a produção de força devido ao uso da VMC (8) havendo dessa forma modificações nas cadeias pesadas de miosina e conseqüentemente remodelamento muscular (7).

Os corticosteróides são amplamente usados em várias condições patológicas, dentre as quais se encontra a insuficiência respiratória aguda, e podem gerar efeitos agudos adversos como a miopatia aguda, embora, no entanto, mesmo com a utilização prolongada da ventilação mecânica, não há evidências de que o diafragma possa ser diretamente afetado pelo uso da corticoterapia (9).

O desequilíbrio entre a carga imposta aos músculos respiratórios e a habilidade para sustentar esta carga está presente na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (10), onde a geração de pressão transdiafragmática se encontra reduzida em relação a pacientes normais (11), caracterizando assim a fraqueza da musculatura inspiratória e sua importância clínica em pacientes portadores dessa patologia (12).

O treinamento da musculatura respiratória tem mostrado melhora na pressão inspiratória máxima (PiMáx) nos músculos inspiratórios em pacientes que apresentam fraqueza muscular e pobre tolerância ao exercício (13-15). Sem dúvida, o treinamento, com carga linear pressórica é o mais indicado por permitir uma melhor administração e controle da carga inspiratória a cada caso específico. Por não modificar a mecânica do fluxo aéreo, o treinamento por *threshold IMT* (*inspiratory muscle training*) fornece uma quantidade de pressão que impõe um desafio aos músculos inspiratórios (14, 16).

Estudos de treinamento de músculos respiratórios em pacientes submetidos à VM são raros, e variam desde tentativas de respiração espontânea em peça T (17, 18), até incremento de carga resistiva aos músculos respiratórios (13, 14, 19).

Normalmente estes estudos tinham como objetivo o incremento da força dos músculos respiratórios em pacientes com VM a longo prazo que apresentavam dificuldades no desmame da VM (13, 14, 17, 18).

Com base nos estudos experimentais que comprovaram a existência da VIDD em modelos animais; (8, 20-24) e também em humanos (25), finalmente o treinamento de músculos respiratórios foi analisado através do ajuste do *trigger* do ventilador mecânico, onde os resultados não mostraram significância quanto a duração do desmame, taxa de reintubação e aumento da força dos músculos inspiratórios (19).

Entretanto, estudos que analisam a utilização do *threshold IMT*, em pacientes com VM a curto prazo, buscando diminuir o tempo de VM e incrementar a força muscular respiratória são ainda inexistentes e necessários para que se possa entender como se comporta a VIDD em relação ao treinamento resistido dos músculos respiratórios nesse contexto.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 – Aspectos gerais

A VM é comumente usada no manejo de pacientes com insuficiência respiratória aguda (26, 27), bem como para reduzir o trabalho respiratório e a atividade diafragmática (28). Entretanto ela também está associada a complicações, tais como barotrauma, comprometimento cardiovascular, lesões de traquéia e lesão pulmonar induzida pela ventilação (29).

Além das já mencionadas e conhecidas complicações devido à utilização do suporte ventilatório, existem evidências que sugerem que a VMC leva à inatividade do diafragma, sendo dessa forma a causa da VIDD (2).

2.2 – Disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica

VIDD pode ser definida como a perda da capacidade de geração de força diafragmática que está especificamente relacionada ao uso da VM (2).

Na prática clínica a VIDD é um diagnóstico de exclusão, que pode determinar o resultado do desmame da VM, baseado em um apropriado histórico clínico de pelo menos um período sob o regime de VMC e de outras possíveis causas de fraqueza diafragmática, que podem ser encontradas ou excluídas (2).

Outras causas conhecidas de fraqueza dos músculos respiratórios tais como choque, sepse, distúrbios eletrolíticos (30), desnutrição (31) e desordens neuromusculares adquiridas na UTI (32) podem também influenciar no resultado do desmame.

Mesmo assim a VM por si só pode contribuir para as dificuldades no desmame devido à atrofia e outros efeitos do desuso nos músculos respiratórios, como visto em observações experimentais recentes que estimam fortemente esta hipótese (2).

2.3 – Evidências da disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica

Estudos em animais mostram consistentemente que a VMC diminui a capacidade de geração de força do diafragma. No diafragma intacto de várias espécies animais estudadas *in vivo*, a geração da pressão transdiafragmática durante a estimulação do nervo frênico é significativamente reduzida tanto no estímulo submáximo quanto no máximo (8, 20, 21).

Estes estudos mostram um declínio precoce da força e sua piora com o prolongamento da utilização da VM (2). Em coelhos a pressão transdiafragmática diminuiu em 63% no primeiro dia de VMC, ao passo que já ao terceiro dia de ventilação, ocorrência de dano significativo nas miofibrilas acometeu somente as fibras do diafragma e não o músculo solear, que foi usado como controle nesse estudo (8).

Em suínos a pressão transdiafragmática diminui 20% em todas as freqüências de estimulação do nervo frênico, onde, cinco dias de VMC com sedação e completa inatividade diafragmática, resultaram em um distúrbio na ativação e contratilidade do diafragma desses animais (21).

Já em babuínos, onze dias de VMC acompanhada de bloqueio neuromuscular mostrou significativo dano na força e *endurance* observado pela habilidade reduzida do diafragma frente a uma carga inspiratória resistiva (20).

Juntamente com os estudos *in vivo* desses animais, amostras de diafragma foram analisadas quanto a sua contratilidade, em outros estudos mostrando também um rápido, progressivo e severo declínio da função contrátil que variou entre eles de 12 horas (22), 24 horas (23), 49 horas (24) e até 2 a 4 dias (5) de VM.

Efeitos das análises *in vitro*, em relação à resistência de músculos respiratórios à fadiga, são pouco consistentes e controversos (2). Atrofia de fibras tipo IIa e IIb e alterações nas propriedades contráteis do diafragma e dos intercostais externos de coelhos, mostraram também um prejuízo em relação à resistência desses músculos à fadiga (33).

Ao contrário, após 18 horas de ventilação, ratos da raça *Sprague-Dawley* mostraram melhora da resistência do diafragma à fadiga (34), enquanto que após 24 horas de ventilação, ratos da raça *Wistar* não mostraram diferenças significativas em relação à resistência do diafragma à fadiga (23).

Embora existam muitas evidências em animais, provas conclusivas da existência da VIDD em seres humanos são mais difíceis de se obter, devido em grande parte à presença de múltiplos fatores confundidores como, por exemplo, estado da doença de base, terapia medicamentosa e diferentes modos de VM, assim como limitações na forma ideal de determinação da função diafragmática em pacientes críticos (2).

Em um estudo que avaliou 33 pacientes sob VM, a força diafragmática foi medida através da técnica de estimulação anterior bilateral do nervo frênico (*Bilateral anterior magnetic phrenic stimulation - BAMPS*), onde a pressão de contração transdiafragmática, extraída da estimulação magnética supramáxima do

nervo frênico encontrada, foi reduzida cerca de 50% em relação à média comparada com sujeitos normais (25).

A hipótese de que a mensuração da pressão de contração do tubo traqueal, durante a estimulação frênica, pode também refletir na pressão esofágica e, conseqüentemente, na força do diafragma, foi analisada por BAMPS nas posições supino e sentada (45 graus). Na posição sentada, a média da pressão do tubo traqueal e da pressão esofágica foram significativamente maiores do que na posição supino ($p < 0,01$). Essa diferença foi menor entre os grupos quando a amplitude de contração testada foi mais baixa (35).

Já quando comparados pacientes que falharam no desmame *versus* pacientes cirúrgicos que foram extubados com sucesso logo após o estudo, a resposta da pressão de contração da estimulação magnética cervical dos nervos frênicos foi medida pelo tubo endotraqueal em diferentes níveis de pressão positiva expiratória final (*positive end expiratory pressure* - PEEP). Pacientes que falharam no desmame mostraram significativamente menor pressão de contração no tubo endotraqueal sugerindo dessa forma, evidente disfunção diafragmática (36).

2.4 – Alterações das fibras dos músculos respiratórios associadas à disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica

2.4.1 – Atrofia muscular

Embora as reduções na capacidade de geração de força diafragmática encontrada após VMC não possam ser somente atribuídas à atrofia muscular, a perda diafragmática prejudica a geração da pressão máxima *in vivo* (2). Diminuição da massa muscular do diafragma e/ou atrofia das fibras musculares após VMC tem sido observada em estudos experimentais (5, 20, 23, 24). A atrofia desenvolve-se mais rapidamente e em maior extensão no diafragma durante a VMC do que nos músculos periféricos (5).

Em termos gerais, a atrofia por desuso pode resultar da diminuição da síntese protéica (6) e no aumento da proteólise (7). Entre três sistemas proteolíticos primários empregados por células mamíferas (proteases lisossomais, calpaínas, e a proteassoma), tanto as calpaínas como a proteassoma são ativadas no diafragma durante a VMC (7).

As calpaínas que consistem em proteases de cisteína dependentes de cálcio (enzimas proteolíticas com cisteína em seu sítio catalítico) modulam a função celular (37), porém, não degradam totalmente, mas só quebram parcialmente a proteína *in vivo*. A proteassoma existe em duas importantes formas: a proteassoma 26S degrada a proteína num processo mediado pela ubiquitina, sendo principalmente responsável pela atrofia muscular em vários estados de doença como, por exemplo, câncer, síndrome de imunodeficiência adquirida e trauma. A proteassoma 20S é especializada na degradação de proteína oxidada por espécies reativas de oxigênio, sem a necessidade de conjugação da ubiquitina ou da hidrólise de ATP (adenosina trifosfato) (38).

Ratos expostos à VMC demonstraram 500% de aumento na atividade da proteossoma 20S (39). Este aumento na atividade da proteossoma 20S, em conjunto com a evidência de estresse oxidativo induzido pela modificação protéica nos diafragmas de animais submetidos à VMC, sugerem que o estresse oxidativo tem um papel central na patogênese da atrofia diafragmática na VIDD (7).

2.4.2 – Estresse oxidativo

Comparado com animais controle, a oxidação protéica e a peroxidação lipídica foram significativamente maiores em 18 horas de VMC (7), caracterizando dessa forma o aumento do estresse oxidativo do diafragma associado à VMC. Entretanto, o início da modificação oxidativa é rápida, ocorrendo dentro de 6 horas da instituição de VMC (40). A atividade da enzima anti-oxidante superóxido dismutase é também aumentada (34), sugerindo que as defesas anti-oxidantes são induzidas numa tentativa de limitar a lesão celular mediada pelo estresse oxidativo.

O aumento do estresse oxidativo tem sido fortemente vinculado à disfunção e à fraqueza diafragmática (41-43). Os radicais livres contribuem para a disfunção diafragmática observada na sepse, como, por exemplo, no caso em que o diafragma e os intercostais de *hamsters* são afetados pela sepse, onde, várias espécies de radicais livres (íons superóxidos, peróxido de hidrogênio e íons hidroxila); tem um importante papel na mediação desse tipo de lesão (43).

Além disso, achados suscitam que 3 horas de VM não resultam em lesão oxidativa do diafragma, ao passo que 6 e 18 horas de VM confirmam a ocorrência desta, possibilitando que os filamentos de actina e/ou miosina sofram modificação oxidativa durante VMC (40).

2.4.3 – Lesão estrutural

Mudanças estruturais de componentes subcelulares das fibras do diafragma tem sido vistas após 2-3 dias de VMC em coelhos (8, 24). As principais alterações consistem de interrupções nas estruturas mitocondriais (8, 24), aumento no número de vacúolos lipídicos no sarcoplasma e mitocôndrias anormalmente menores com interrupções focais na sua membrana (24). Estas alterações são também observadas nos músculos intercostais externos de animais ventilados (24).

Além disso, as miofibrilas estruturalmente anormais foram significativamente correlacionadas com os efeitos da VMC em relação à produção de força do diafragma (8).

Os mecanismos precisos da lesão estrutural não são claramente identificados, mas há, ao menos, três explicações plausíveis: (a) a ativação das calpaínas (7), (b) lesão celular direta secundária ao aumento do estresse oxidativo (7) e (c) episódios da então denominada “ruptura” da atividade diafragmática durante a VM (8).

2.4.4 – Remodelamento muscular

Os músculos esqueléticos são compostos de fibras de diferentes tipos, cada tipo sendo identificado pela isoforma da cadeia pesada de miosina, as quais são expressadas como fibras de contração lenta (tipo I) ou de contração rápida (tipo IIa, IIb e IIx). Fibras de contração lenta são resistentes à fadiga devido ao seu metabolismo altamente oxidativo, ao passo que fibras do tipo IIx e IIb são facilmente fatigáveis e fibras do tipo IIa exibem intermediária resistência à fadiga (44).

Apesar de a nível molecular as fibras musculares serem classificadas dessa forma, esses músculos podem modificar totalmente o perfil de sua cadeia pesada de miosina através de: (a) preferencial atrofia/hipertrofia das fibras contendo uma isoforma específica para a cadeia pesada de miosina e (b) transformação de um tipo de fibra em outro (2).

Tanto a VMC a curto prazo (menor que 48 horas) como a longo prazo, resultam em significantes modificações nas cadeias pesadas de miosina. Após 18 horas de VMC em ratos, ambos tipos de fibras mostraram redução no seu tamanho, sendo que as fibras do tipo II exibiram um maior grau de atrofia (7).

Em coelhos, 2 dias de VMC resultou em atrofia dos músculos respiratórios e em uma diminuição da área de secção cruzada das fibras IIa e IIb (24). Pelo fato de que a força gerada pelas fibras do tipo I é menor do que as das fibras tipo II (45), uma modificação do tipo rápida para lenta do fenótipo da miosina poderia contribuir para o declínio da máxima produção de força pelo diafragma, após VMC a curto prazo.

Ao contrário, VMC prolongada apresenta um padrão diferente (5, 8). Após 2-4 dias de VMC, os diafragmas de ratos mostraram um aumento na porcentagem das chamadas fibras híbridas com co-expressão de isoformas de cadeia pesada de miosina para ambos tipos de fibras (I e II) dentro das mesmas fibras (5). Entretanto coelhos ventilados por 3 dias mostram um aumento na expressão da cadeia pesada da miosina das fibras do tipo IIa (8).

2.4.5 – Enzimas metabólicas

Embora somente um estudo tenha demonstrado o aumento da atividade da enzima citrato-sintase após 18 horas de VMC (34), maiores períodos de VM não foram associadas com mudanças significativas de enzimas do ciclo de *Krebs* no diafragma (8, 46). Dessa forma não se pode afirmar que mudanças significantes na atividade das enzimas metabólicas dentro das fibras musculares do diafragma poderiam contribuir para a VIDD (2).

2.5 – Influência dos corticosteróides na função muscular

Os corticosteróides são recomendados em uma série de condições entre as quais também se encontram causas de insuficiência respiratória aguda (9). Os corticosteróides inibem a transcrição de várias citocinas que são relevantes nas condições inflamatórias, onde se incluem as interleucinas: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) (47).

Os corticosteróides mais usados no centro de terapia intensiva são os seguintes:

- A hidrocortisona é equivalente ao cortisol, ou seja, o principal glicocorticóide endógeno. Por causa de seus efeitos mineralocorticóides além de seus efeitos glicocorticóides, ela é o agente preferido de substituição fisiológica. Esta mesma propriedade, entretanto, aumenta a possibilidade de desequilíbrios eletrolíticos (9).
- Prednisona, ao contrário da prednisolona, requer hidroxilação hepática para se tornar ativa (9).
- Metilprednisolona pode ser melhor utilizada para os pulmões, do que a prednisolona, pois ela tem um maior volume de distribuição, tempo médio de atuação mais longo, e maior retenção na parede epitelial do alvéolo (48).
- Devido a sua insignificante atividade mineralocorticóide, a dexametasona pode ser o agente de escolha em situações nas quais o fluído e a retenção de sódio são indesejáveis, como por exemplo, no tratamento do edema cerebral (9).

Contudo, existem alguns efeitos adversos associados ao uso de corticosteróides. Talvez o mais importante efeito agudo associado ao uso da corticoterapia seja a miopatia aguda. Um número importante de relatos de caso e séries de caso, tem mostrado prolongada fraqueza muscular em pacientes críticos (9). Muitas vezes há uma combinação entre os corticosteróides com os bloqueadores neuromusculares (49, 50), como por exemplo, estudos realizados em pacientes asmáticos onde foram associados: metilprednisolona, vencurônio e broncodilatadores (51); dexametasona ou hidrocortisona, vencurônio e broncodilatadores (52); ou ainda, metilprednisolona, pancurônio/vencurônio/atracúrio, broncodilatador (53), todos mostrando como resultados, fraqueza muscular e miopatia aguda.

Alguns estudos mostram casos de miopatia aguda quando utilizada somente corticoterapia, como no uso de dexametasona ou betametasona (54), ou metilprednisolona (55). No entanto, embora mesmo com a utilização prolongada da ventilação mecânica, não há evidências de que o diafragma possa ser diretamente afetado pelo uso da corticoterapia (9). Alguns estudos em animais mostraram que os efeitos no diafragma ocorrem após 10 dias de utilização de corticosteróides, atingindo principalmente as fibras de tipo IIb (56), ou IIb e IIx, ao passo que, as fibras do tipo I e IIa, permanecem inalteradas (57).

2.6 – Disfunção das fibras musculares do diafragma na doença pulmonar obstrutiva crônica

Fraqueza da musculatura inspiratória é de importância clínica em pacientes com DPOC (12). O desequilíbrio entre a carga imposta aos músculos respiratórios e a habilidade para sustentar esta carga pode ter um importante papel na sensação de dispnéia, que mesmo apresentando uma fisiopatologia complexa, é sem dúvida o sintoma mais incapacitante do paciente com DPOC (10).

Insuficiência respiratória hipercápnica devido à fraqueza dos músculos inspiratórios é associada com a morbidade desses pacientes (58), e a PiMáx é um

determinante independente da sobrevivência em pacientes com DPOC severa (59).

Pacientes com DPOC geram menor pressão transdiafragmática que sujeitos normais (11); dessa forma, a fraqueza diafragmática na DPOC tem sido descrita como um encurtamento do diafragma, induzido pela hiperinsuflação, deixando o músculo em desvantagem mecânica (60).

Entretanto, vários estudos indicam o envolvimento de outros fenômenos, tais como alterações no remodelamento do diafragma capazes de diminuir a geração de força produzida por adaptações internas de cada tipo de fibra e pelas transformações das fibras em fibras de outros tipos (61), ou ainda, pela presença do estresse oxidativo provavelmente tendo envolvimento na disfunção muscular na DPOC severa (62).

Pacientes com DPOC severa mostram um aumento na proporção de fibras do tipo I no diafragma, o qual está associado à severidade da doença e aos níveis de oxidação protéica no músculo. O diafragma, com alto conteúdo de fibras oxidativas (do tipo I) provavelmente sofre maior oxidação protéica (62).

A força máxima gerada por uma fibra muscular é fortemente dependente do conteúdo de miosina. A redução da força máxima gerada pelas fibras do diafragma, em pacientes com DPOC, são associadas com aproximadamente 30% de perda de miosina (63). Dados recentes mostram perda de miosina nas fibras do diafragma na DPOC leve ou moderada (63, 64). Nesses pacientes o conteúdo de miosina por meio sarcômero nas fibras de tipo I e IIa são acentuadamente reduzidas (cerca de 30%), diminuindo dessa forma a força máxima por área de secção cruzada (63).

Em pacientes com DPOC leve a moderada, os sarcômeros do diafragma mostram-se encurtados (65), sendo estes resultantes do encurtamento diafragmático induzido pela hiperinsuflação (66).

O conhecimento atual sugere que a proteólise acelerada via sistema ubiquitina-proteasoma contribui para perda da miosina no diafragma do paciente com DPOC, constituindo assim o passo inicial na patogênese da fraqueza e da atrofia diafragmática (12). Elevados níveis de proteínas oxidadas no diafragma de

pacientes com DPOC severa também contribuem para uma maior susceptibilidade de lesão diafragmática (62).

2.7 – *Treinamento muscular respiratório*

Perante a existência de diminuição da força muscular durante a VM, a fraqueza muscular respiratória é também freqüentemente envolvida como um fator que contribui para o insucesso do desmame (14), aumentando dessa forma os riscos associados à dependência da VM, incluindo aumento da morbi/mortalidade e gerando altos custos aos sistemas de saúde (67).

Os primeiros estudos publicados desenvolveram programas de treinamento da musculatura respiratória através de testes de resistência com a peça T em pacientes dependentes da VM a longo prazo (17, 18). Este método de treinamento por resistência resultou num modesto aumento da força inspiratória (14).

Devido a isso, programas de treinamento muscular podem ser realizados hoje através de aparelhos que incrementam a força e/ou a resistência muscular (14). Os aparelhos resistores consistem, tipicamente, de orifícios ajustáveis, fluxo-dependentes, ao passo que aparelhos pressóricos proporcionam uma pressão constante, independente do fluxo aéreo (68).

A válvula *threshold IMT* foi projetada pela *Healthscan*, em *New Jersey*. O equipamento consiste de uma válvula que permite a regulação da pressão sobre a membrana de abertura inspiratória (ou diafragma), obtida através de uma mola. A graduação do nível de carga inspiratória é obtida com fidelidade, bastando girar um controle na base do aparelho que incidirá sobre a mola, aumentando ou diminuindo a pressão exercida sobre a membrana localizada distalmente no aparelho. A partir de uma carga pré-estabelecida, após ter sido alcançada pelo paciente uma pressão inspiratória acima da estabelecida, a válvula permite a passagem do fluxo inspiratório independente do tipo de fluxo ou do padrão de respiração adotado (16).

Dos estudos publicados até hoje, que objetivaram avaliar o treinamento dos músculos respiratórios em pacientes sob o regime de VM, a maioria se destaca

pela realização de protocolos de treinamento respiratório em pacientes dependentes da VM em longo prazo.

Em uma série de 10 casos de pacientes traqueostomizados foi realizado treinamento inicialmente com um *threshold PEP* (*positive expiratory pressure*) com alcance pressórico entre 4 e 20 cmH₂O. Os pacientes que excediam este limite passaram a ser treinados com um *threshold IMT*. O treinamento consistia de 3 a 5 séries de 6 repetições, realizadas uma vez ao dia, 5 a 7 dias na semana. Os pacientes eram posicionados em *Fowler* de 30° e indicavam; qual, a taxa de esforço respiratório percebido em uma escala linear de 0 a 10, onde o 0 representava a ausência de esforço respiratório e o 10 representava o esforço respiratório máximo. A pressão de treinamento era ajustada em uma margem de 6 a 8 nessa escala, devendo ser aumentada ou diminuída caso o paciente relatasse valores maiores ou menores que essa margem (14). Como resultados, este estudo mostrou que dos 10 pacientes treinados, somente 1 paciente não foi desmamado; que a média de dias/ventilação antes do início do protocolo que era de 78 ± 43 dias diminuiu para 33 ± 27 dias, até o desmame; e que a média de pressão inicial de treino que era de 7 ± 3 cmH₂O aumentou para 18 ± 7 cmH₂O (14).

Seis pacientes dependentes de VM (média de 72 dias), pós-cirúrgicos e diagnosticados como “falhos para o desmame”, foram treinados com *threshold IMT* seguindo também uma escala de esforço de 0 a 10, onde entre 6 e 8 situava-se a margem a ser ajustada a pressão de treino. O protocolo era realizado uma vez ao dia, 6 a 7 dias por semana, em 4 séries de 6 a 8 respirações, com descanso de 5 a 10 minutos entre as séries. A PiMáx era mensurada uma vez na semana para estabelecer os níveis de resistência em cerca de 50% da PiMáx e para medir o progresso do fortalecimento da musculatura respiratória (13). Os pacientes foram desmamados em uma média de 17 dias, nos quais a pressão de treino aumentou de uma média de 9,3 cmH₂O para 27,5 cmH₂O, enquanto que a PiMáx aumentou de 22,5 cmH₂O para 54 cmH₂O (13).

A utilização do treinamento muscular respiratório após as primeiras 24 horas do início do regime ventilatório em pacientes agudos clinicamente estáveis, foi realizada em outro estudo objetivando abreviar o tempo gasto no processo de

desmame e diminuir a taxa de intubação. Foram incluídos pacientes com mais de 72 horas de VM e randomizados em dois grupos (intervenção e controle). Os pacientes foram ventilados em pressão ou volume controlado por 24 horas a fim de minimizar a fadiga muscular respiratória incipiente. Imediatamente após este período, a PiMáx foi mensurada através de uma válvula unidirecional e após, diariamente em ambos os grupos e 30 minutos após a extubação (19). O protocolo de treinamento foi realizado através do ajuste do *trigger* (ou, sensibilidade do disparo do ventilador mecânico) em 20% da PiMáx por 5 minutos na primeira sessão. A cada próxima sessão o tempo de treinamento era acrescido de 5 minutos até um total de 30 minutos. Se o paciente fosse capaz de tolerar os 30 minutos, a próxima sessão teria um acréscimo de 10% da PiMáx inicial. A intensidade máxima de carga foi de 40% da PiMáx. Pacientes que não toleraram 20% da PiMáx por 5 minutos foram treinados com 10% da PiMáx (19). Quarenta pacientes foram selecionados, dos quais 25 completaram o estudo (12 no grupo intervenção e 13 no grupo controle) e os resultados encontrados com relação a: taxa de reintubação, duração do desmame, duração da ventilação mecânica e do comportamento da PiMáx, não mostraram resultados significantes, onde, então os autores concluíram que o treinamento muscular respiratório é ineficaz para os pacientes inseridos nestes critérios (19).

Em pacientes portadores de DPOC e em ventilação espontânea, um estudo de interesse randomizou 14 pacientes (7 no grupo intervenção e 7 no grupo controle), treinando o grupo intervenção com um *threshold IMT* com carga equivalente a 40-50% da PiMáx, por 30 minutos, 5 dias na semana por 5 semanas consecutivas. Biópsia dos músculos intercostal externo e vasto lateral (usado como controle), foi realizada pré e pós-treino. Em relação aos resultados encontrados na análise da estrutura do músculo intercostal externo, notou-se claramente um aumento na proporção de fibras do tipo I e no tamanho de fibras do tipo II após o período de treinamento, concluindo-se dessa maneira, que o treinamento dos músculos inspiratórios induz mudanças estruturais internas dos músculos treinados em pacientes estáveis portadores de DPOC (69).

Em suma, quando se leva em conta as alterações musculares resultantes da utilização da VM, o treinamento com incremento de carga aos músculos respiratórios pode ser de grande valia, tendo como objetivo a redução de tempo de VM, a redução de gastos com a saúde, e a diminuição de complicações aos pacientes devido ao uso prolongado de VM.

2.8 – Desmame da ventilação mecânica

O desmame da VM pode ser definido como o processo de retirada gradual, ou abrupta, do paciente de um determinado suporte ventilatório; ou ainda como o processo de passagem de pacientes para respiração espontânea sem suporte ventilatório mecânico (70, 71).

Os doentes de difícil desmame englobam essencialmente os pneumopatas crônicos, os agudos graves, aqueles com doenças neuromusculares e multissistêmicas, onde mais de 40% do tempo de VM é gasto no processo de desmame, elevando dessa forma morbidade, mortalidade e implicação dos custos destes pacientes (3, 13, 72-74).

O fracasso no desmame da VM pode ser atribuído, ao prejuízo na função da troca gasosa, ou fadiga dos músculos respiratórios, devido ao desequilíbrio entre a carga respiratória e a capacidade para enfrentar a demanda (13, 75).

A disfunção dos músculos respiratórios aparece como tendo um papel central no sucesso do desmame, postulando-se que o desuso do diafragma pode contribuir grandemente para as dificuldades no desmame destes pacientes (76-79).

Muitos avanços foram realizados levando-se em consideração os melhores métodos envolvidos no desmame do suporte ventilatório. Tradicionalmente a suspensão da VM através da redução gradual do suporte ventilatório é universalmente aplicada, variando-se as formas de desmame. É muito importante reconhecer, tão logo quanto possível, quando o paciente está pronto para ser extubado. Para essa finalidade vários índices fisiológicos podem ser empregados para predizer o desmame (3, 4).

2.8.1 – Índices preditivos de desmame

Os preditores de desmame usados atualmente, incluem uma variedade de critérios, como por exemplo, características demográficas (idade e categorias diagnósticas), sinais subjetivos (diaforese e agitação), sinais vitais e variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca e pressão arterial), mecânica pulmonar (volume corrente e frequência respiratória), troca gasosa (níveis de pressão parcial de dióxido de carbono arterial ou PaCO_2 e, pressão parcial de oxigênio arterial ou PaO_2), e medidas de severidade da doença (variáveis bioquímicas, comorbidades, nível de ventilação suporte e níveis de suporte não respiratório) (80).

Índices integrados desenvolvidos como o índice de respiração superficial (f/vt) que é a razão da frequência respiratória pelo volume corrente, são amplamente usados nos estudos, até hoje, devido a acurácia que este método mostrou como fator preditivo de desmame (81).

No entanto, a utilização do f/Vt mostrou não melhorar o resultado do desmame em relação ao seu tempo, não diminuindo a duração total da ventilação mecânica (82). Dessa forma o f/Vt é o mais acurado preditor de desmame, mas até mesmo esta mensuração é raramente associada com mais do que leves a moderadas mudanças na probabilidade de sucesso ou falha do desmame (83)

Devido ao fato já mencionado, de que a força dos músculos respiratórios pode influenciar no processo de desmame (76-79), a PiMáx , é um método efetivo para a avaliação da força muscular inspiratória a beira do leito (81). Em razão de não haver um consenso sobre qual seria o método mais adequado para medir a PiMáx , um estudo avaliou duas formas de mensuração da PiMáx : (a) com utilização de uma válvula unidirecional durante um período de 20 segundos, registrando o valor máximo, e (b) com oclusão manual da extremidade livre do tubo T, mantendo o pico da pressão negativa por pelo menos 1 segundo, sendo então registrada (84).

Os maiores valores de PiMáx obtidos foram com a utilização da técnica que utilizou a válvula unidirecional, onde conclui-se então que, devido a um aumento

do *drive* respiratório durante a manobra, a efetividade do sistema respiratório melhorou a fim de manter adequada ventilação alveolar. Já na técnica de oclusão manual da extremidade livre do tubo T, o *drive* se mostrou mais dependente da colaboração do paciente do que de sua resposta fisiológica (84).

Desta forma a PiMáx é usada como uma ferramenta diagnóstica e como um índice preditor da mecânica muscular, tendo também um papel importante como preditor no desmame da VM (81).

2.8.2 – Técnicas de desmame

As técnicas de desmame incluem: tentativas de respiração espontânea, ventilação com pressão de suporte ventilatório (PSV) e ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV). As tentativas de respiração espontânea são utilizadas através do tubo T, como um método de desmame, na qual a duração da tentativa pode ser gradualmente aumentada. No desmame por PSV, o nível de pressão deve ser diminuído gradualmente. Já com o desmame em SIMV, a taxa de ajuste mandatória no ventilador é gradualmente diminuída (85).

Dois estudos de referência analisaram a eficácia dos métodos mais utilizados no desmame e concluíram que a técnica SIMV é a menos eficaz para o processo de extubação (73, 86). Já quanto à conclusão de qual técnica seria a mais adequada para o desmame, em um estudo, a duração média de tempo da PSV foi de $5,7 \pm 3,7$ dias *versus* $9,3 \pm 8,2$ dias no tubo T e na SIMV associadas (86). Ao contrário, em outro estudo, a duração média do desmame foi de 5 dias para o SIMV, 4 dias para o PSV e 3 dias para o tubo T (73).

Mais recentemente um estudo que comparou 2 horas de tubo T *versus* 2 horas de PSV, mostrou que ambas as técnicas são eficazes no processo de desmame (87). Isso foi confirmado por uma revisão sistemática da literatura que relatou não ser possível identificar qual é a melhor estratégia de desmame quando comparadas tais técnicas (88). Entretanto um outro estudo de interesse mostrou que tanto 30 minutos quanto 120 minutos de tubo T são igualmente úteis no processo de desmame (89).

2.9 – Relação força muscular respiratória versus tempo de ventilação mecânica

Estudos mostram que a VMC leva a diminuição de geração de força diafragmática (5, 8, 20-24) e dos músculos intercostais externos (33) de animais. Esse efeito é mais intenso, quanto mais longo for o tempo de VMC (2). Em humanos embora poucos estudos mostrem resultados semelhantes (25, 36), é provável que a utilização de VMC por si só seja capaz de diminuir a força dos músculos inspiratórios.

Em relação a todos os mecanismos que podem estar envolvidos no manejo do paciente crítico, não é rara a ocasião em que mesmo com sua causa de doença de base resolvida e, conseqüentemente aptos para o desmame, estes pacientes mostrem diminuição de força dos músculos inspiratórios devido ao prolongado uso da VM (76, 77).

Como a fraqueza dos músculos respiratórios é freqüentemente envolvida como uma contribuidora para o fracasso do desmame (14), a importância de manter a força muscular destes músculos adequada faz-se necessária frente a esta situação, visualizando desta forma uma melhor condição da mecânica muscular em relação ao desfecho do desmame da VM.

Alguns questionamentos em relação à força muscular adequada para o processo de desmame, devem ser consideradas.

1) *O treinamento muscular respiratório resistido através de aparelhos pressóricos pode ser útil no incremento de força dos músculos respiratórios acelerando dessa forma o desmame da VM?*

2) *A medida de $P_{iMáx}$ sendo realizada antes de cada sessão de treinamento e ajustada para a porcentagem de carga desejada não seria o método ideal para progressão e ajuste de carga para estes pacientes?*

3) *O treinamento muscular respiratório pode influenciar, não somente na força muscular, mas também na melhora da ventilação espontânea, promovendo aumento dos volumes pulmonares?*

4) *A utilização de carga de porcentagem fixa ajustada para cada medida de PiMáx apresenta resultados semelhantes à carga progressiva, em relação a força muscular?*

Desta forma, os pacientes submetidos à VM devem iniciar o processo de desmame o mais precoce possível levando-se em consideração não somente a evidência da resolução da causa de insuficiência respiratória, da oxigenação adequada e da estabilidade hemodinâmica, mas também na capacidade de iniciar e manter o esforço respiratório necessário para uma ventilação espontânea adequada.

3 – REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995;274(8):639-44.
2. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):336-41.
3. Ely EW, Meade MO, Haponik EF, Kollef MH, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2001;120(6 Suppl):454S-63S.
4. Zeggwagh AA, Abouqal R, Madani N, Zekraoui A, Kerkeb O. Weaning from mechanical ventilation: a model for extubation. *Intensive Care Med* 1999;25(10):1077-83.
5. 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.

6. Ku Z, Yang J, Menon V, Thomason DB. Decreased polysomal HSP-70 may slow polypeptide elongation during skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol* 1995;268(6 Pt 1):C1369-74.
7. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1369-74.
8. Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2002;92(6):2585-95.
9. Jantz MA, Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1079-100.
10. Manning HL, Mahler DA. Pathophysiology of dyspnea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56(4):325-30.
11. Newell SZ, McKenzie DK, Gandevia SC. Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1989;44(11):903-12.
12. Ottenheijm CA, Heunks LM, Dekhuijzen PN. Diaphragm muscle fiber dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: toward a pathophysiological concept. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(12):1233-40.
13. Sprague SS, Hopkins PD. Use of inspiratory strength training to wean six patients who were ventilator-dependent. *Phys Ther* 2003;83(2):171-81.
14. Martin AD, Davenport PD, Franceschi AC, Harman E. Use of inspiratory muscle strength training to facilitate ventilator weaning: a series of 10 consecutive patients. *Chest* 2002;122(1):192-6.

15. Huang CH, Martin AD, Davenport PW. Effect of inspiratory muscle strength training on inspiratory motor drive and RREP early peak components. *J Appl Physiol* 2003;94(2):462-8.
16. Azeredo CAC. Técnicas para o desmame do ventilador mecânico. 1 ed. São Paulo: Manole; 2002.
17. Aldrich TK, Karpel JP. Inspiratory muscle resistive training in respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(3):461-2.
18. Aldrich TK, Karpel JP, Uhrlass RM, Sparapani MA, Eramo D, Ferranti R. Weaning from mechanical ventilation: adjunctive use of inspiratory muscle resistive training. *Crit Care Med* 1989;17(2):143-7.
19. Caruso P, Denari SD, Ruiz SA, Bernal KG, Manfrin GM, Friedrich C, et al. Inspiratory muscle training is ineffective in mechanically ventilated critically ill patients. *Clinics* 2005;60(6):479-84.
20. Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, de los Santos R, Seidenfeld JJ, Moore G, et al. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit Care Med* 1997;25(7):1187-90.
21. Radell PJ, Remahl S, Nichols DG, Eriksson LI. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med* 2002;28(3):358-64.
22. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2002;92(5):1851-8.
23. Gayan-Ramirez G, de Paepe K, Cadot P, Decramer M. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med* 2003;29(5):825-33.

24. Bernard N, Matecki S, Py G, Lopez S, Mercier J, Capdevila X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Med* 2003;29(1):111-8.
25. Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, Hart N, Ware RJ, Wendon J, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29(7):1325-31.
26. Racz GZ, Gayan-Ramirez G, Testelmans D, Cadot P, De Paepe K, Zador E, et al. Early changes in rat diaphragm biology with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(3):297-304.
27. 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.
28. Chang AT, Boots RJ, Brown MG, Paratz J, Hodges PW. Reduced inspiratory muscle endurance following successful weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest* 2005;128(2):553-9.
29. American Thoracic Society ESolCM, Societe de Reanimation Langue Francaise. International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Intensive Care Med* 1999;25(12):1444-52.
30. Vassilakopoulos T, Roussos C, Zakyntinos S. Weaning from mechanical ventilation. *J Crit Care* 1999;14(1):39-62.
31. Cook D, Meade M, Guyatt G, Butler R, Aldawood A, Epstein S. Trials of miscellaneous interventions to wean from mechanical ventilation. *Chest* 2001;120(6 Suppl):438S-44S.

32. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *Jama* 2002;288(22):2859-67.
33. 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.
34. Shanely RA, Coombes JS, Zergeroglu AM, Webb AI, Powers SK. Short-duration mechanical ventilation enhances diaphragmatic fatigue resistance but impairs force production. *Chest* 2003;123(1):195-201.
35. Mills GH, Ponte J, Hamnegard CH, Kyroussis D, Polkey MI, Moxham J, et al. Tracheal tube pressure change during magnetic stimulation of the phrenic nerves as an indicator of diaphragm strength on the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001;87(6):876-84.
36. Buscher H, Valta P, Boie T, Hinz J, Moerer O, Sydow M, et al. Assessment of diaphragmatic function with cervical magnetic stimulation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2005;33(4):483-91.
37. Kuchay SM, Chishti AH. Calpain-mediated regulation of platelet signaling pathways. *Curr Opin Hematol* 2007;14(3):249-54.
38. Hussain SN, Vassilakopoulos T. Ventilator-induced cachexia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1307-8.
39. Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983;55(1 Pt 1):8-15.
40. Zergeroglu MA, McKenzie MJ, Shanely RA, Van Gammeren D, DeRuisseau KC, Powers SK. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2003;95(3):1116-24.

41. Reid MB. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol* 2001;90(2):724-31.
42. Anzueto A, Andrade FH, Maxwell LC, Levine SM, Lawrence RA, Gibbons WJ, et al. Resistive breathing activates the glutathione redox cycle and impairs performance of rat diaphragm. *J Appl Physiol* 1992;72(2):529-34.
43. Supinski G, Nethery D, DiMarco A. Effect of free radical scavengers on endotoxin-induced respiratory muscle dysfunction. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1318-24.
44. Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax* 2004;59(9):808-17.
45. Geiger PC, Cody MJ, Macken RL, Sieck GC. Maximum specific force depends on myosin heavy chain content in rat diaphragm muscle fibers. *J Appl Physiol* 2000;89(2):695-703.
46. Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(6):1539-44.
47. Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 2):S21-6; discussion S26-7.
48. Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, Irvin CG, Larsen GL, Szeffler SJ, et al. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone. A pharmacokinetic analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(3 Pt 1):586-92.
49. Fischer JR, Baer RK. Acute myopathy associated with combined use of corticosteroids and neuromuscular blocking agents. *Ann Pharmacother* 1996;30(12):1437-45.

50. Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994;22(5):884-93.
51. Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne L, Grossman JE. Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 1992;102(2):510-4.
52. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):517-9.
53. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1686-90.
54. Williams TJ, O'Hehir RE, Czarny D, Horne M, Bowes G. Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(2):460-3.
55. Hanson P, Dive A, Brucher JM, Bisteau M, Dangoisse M, Deltombe T. Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve* 1997;20(11):1371-80.
56. Dekhuijzen PN, Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J* 1992;5(8):997-1003.
57. Verheul AJ, Mantilla CB, Zhan WZ, Bernal M, Dekhuijzen PN, Sieck GC. Influence of corticosteroids on myonuclear domain size in the rat diaphragm muscle. *J Appl Physiol* 2004;97(5):1715-22.
58. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10(2):417-23.

59. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):961-6.
60. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991;325(13):917-23.
61. Levine S, Nguyen T, Kaiser LR, Rubinstein NA, Maislin G, Gregory C, et al. Human diaphragm remodeling associated with chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(6):706-13.
62. Barreiro E, de la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(10):1116-24.
63. Ottenheijm CA, Heunks LM, Sieck GC, Zhan WZ, Jansen SM, Degens H, et al. Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):200-5.
64. Ottenheijm CA, Heunks LM, Hafmans T, van der Ven PF, Benoist C, Zhou H, et al. Titin and diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(5):527-34.
65. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, Felez M, Minguella J, Serrano S, et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13(2):371-8.
66. Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM, Gea J. Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1734-9.
67. Wagner DP. Economics of prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(2 Pt 2):S14-8.

68. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ. Evaluation of the THRESHOLD trainer for inspiratory muscle endurance training: comparison with the weighted plunger method. *Eur Respir J* 1996;9(12):2681-4.
69. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(11):1491-7.
70. Alia I, Esteban A. Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care* 2000;4(2):72-80.
71. Knebel A, Shekleton ME, Burns S, Clochesy JM, Hanneman SK. Weaning from mechanical ventilatory support: refinement of a model. *Am J Crit Care* 1998;7(2):149-52.
72. Zanotti E, Rubini F, Iotti G, Braschi A, Palo A, Bruschi C, et al. Elevated static compliance of the total respiratory system: early predictor of weaning unsuccess in severed COPD patients mechanically ventilated. *Intensive Care Med* 1995;21(5):399-405.
73. 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.
74. Meade M, Guyatt G, Griffith L, Booker L, Randall J, Cook DJ. Introduction to a series of systematic reviews of weaning from mechanical ventilation. *Chest* 2001;120(6 Suppl):396S-9S.
75. Yang KL. Inspiratory pressure/maximal inspiratory pressure ratio: a predictive index of weaning outcome. *Intensive Care Med* 1993;19(4):204-8.
76. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Respiratory muscle dysfunction in mechanically-ventilated patients. *Mol Cell Biochem* 1998;179(1-2):87-98.

77. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1059-63.
78. MacIntyre NR. Ventilatory muscles and mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 1997;25(7):1106-7.
79. Vassilakopoulos T, Zakyntinos S, Roussos C. Respiratory muscles and weaning failure. *Eur Respir J* 1996;9(11):2383-400.
80. Meade M, Guyatt G, Cook D, Griffith L, Sinuff T, Kergl C, et al. Predicting success in weaning from mechanical ventilation. *Chest* 2001;120(6 Suppl):400S-24S.
81. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991;324(21):1445-50.
82. Tanios MA, Nevins ML, Hendra KP, Cardinal P, Allan JE, Naumova EN, et al. A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making. *Crit Care Med* 2006;34(10):2530-5.
83. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Jr., Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001;120(6 Suppl):375S-95S.
84. Caruso P, Friedrich C, Denari SD, Ruiz SA, Deheinzelin D. The unidirectional valve is the best method to determine maximal inspiratory pressure during weaning. *Chest* 1999;115(4):1096-101.
85. Hess D. Ventilator modes used in weaning. *Chest* 2001;120(6 Suppl):474S-6S.

86. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekkik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):896-903.
87. Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernandez R, Solsona JF, Vallverdu I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):459-65.
88. Butler R, Keenan SP, Inman KJ, Sibbald WJ, Block G. Is there a preferred technique for weaning the difficult-to-wean patient? A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1999;27(11):2331-6.
89. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdu I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):512-8.

4 – HIPÓTESES

4.1 - Hipótese Nula

Pacientes submetidos ao treinamento dos músculos inspiratórios por *threshold IMT* apresentam maior facilidade no desmame da ventilação mecânica do que o grupo controle.

4.2 - Hipótese Alternativa

Pacientes submetidos ao treinamento dos músculos inspiratórios por *threshold IMT* não apresentam maior facilidade no desmame da ventilação mecânica do que o grupo controle.

5 – OBJETIVOS

5.1 – Objetivo Geral

Avaliar a eficácia de um protocolo de treinamento muscular inspiratório através do uso do *threshold IMT* na aceleração do processo de desmame da ventilação mecânica.

5.2 – Objetivos Específicos

Avaliar o comportamento das variáveis de força muscular dos músculos ventilatórios (pressões inspiratória e expiratória máximas) e das variáveis cardiorrespiratórias (frequência respiratória, volume corrente, volume minuto, índice de respiração superficial, frequência cardíaca, pressão arterial média e saturação periférica de O₂) nos grupos controle e intervenção, pré e pós-protocolo.

Avaliar o comportamento das variáveis pré-citadas nos subgrupos DPOC e não-DPOC, e usuários ou não de corticosteróides.

IS THRESHOLD IMT USEFUL TO ACCELERATE WEANING FROM MECHANICAL VENTILATION?

*Robledo Leal Condessa
Sílvia Regina Rios Vieira
Janete Salles Brauner
Research Group on Inspiratory Muscle Training**

Serviço de Medicina Intensiva
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Hospital Mãe de Deus
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Correspondence to:

Robledo Leal Condessa

Serviço de Medicina Intensiva
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Porto Alegre, RS – Brasil – 90035-003
Fone: (51) 96978978
e-mail: robledo.c@terra.com.br

* Research Group: Ana Carolina Teixeira Silva, Andressa Lucena Saul, Fernanda Kutchak, Luciane Biz, Luís Guilherme Borges, Magda Moura, Marcela Baptista, Maria Elaine Alves

IS THRESHOLD IMT USEFUL TO ACCELERATE WEANING FROM MECHANICAL VENTILATION?

ABSTRACT

Introduction: Inspiratory muscle training (IMT) is useful to increase inspiratory muscle strength and threshold IMT can be used to achieve it. This effect can be useful in weaning from mechanical ventilation (MV). However there still are controversies considering its advantages during this situation.

Objective: To evaluate the effectiveness of IMT protocol with threshold IMT, to accelerate weaning from MV process, as well as the behaviour of the muscular strength variables and cardiorrespiratory variables.

Material and Methods: This study was an experimental randomized clinical trial. Patients under MV who ventilated with pressure support ventilation (PSV) for more than 48 hours of controlled mechanical ventilation (CMV) were included in the study, and followed up until extubation, tracheotomy or death. This study excluded hypotensive patients, severe intracranial disease and sensory reduction, barotrauma, tracheotomy, neuromuscular disease and the use of vasoactive drugs or sedatives. Before the beginning of the protocol, some data were registered, such as respiratory rate (f), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and periferic oxygen saturation (SpO_2), besides variables of invasive ventilatory support such as PSV, positive end-expiratory pressure, fraction of inspired oxygen and trigger sensitivity. Afterwards maximal inspiratory pressure (MIP), maximal expiratory pressure (MEP) and spontaneous ventilation measurements, such as f , minute ventilation, tidal volume (V_t) and rapid shallow breathing index were carried out. The IMT group was trained with 40% of MIP of 5 sets of 10 breaths twice a day. After the first minute, f , HR, MAP and SpO_2 were registered in both groups again. All the patients were followed up until weaning. This analysis was done between the IMT and control group and also between

chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and no COPD subgroups. Comparisons between groups were done by Student's *t* test, Mann-Whitney U test, chi-square (χ^2) test, Fisher's exact test and ANOVA.

Results: In a group of 92 patients, 6 were excluded because of neuromuscular illness or hemodynamic instability and the other 86 patients completed the study divided in two equal groups: 43 patients in the control group and 43 patients in IMT group. There was no difference in the time of MV for both groups. The MIP showed an improvement in IMT group and a reduction in the control group ($-33,7 \pm 10,5$ cmH₂O to $-40,8 \pm 12,7$ cmH₂O versus $-37,7 \pm 10,5$ cmH₂O to $-34,2 \pm 11$ cmH₂O). The MEP showed an improvement in the intervention group and a reduction in the control group ($25,5 \pm 12,4$ cmH₂O to $29,7 \pm 12$ cmH₂O versus $29,7 \pm 12$ cmH₂O to $26,9 \pm 11,6$ cmH₂O). In the analysis of subgroups, patients with COPD and without COPD had the same response to IMT training. The Vt showed an improvement in the IMT group and a reduction in the control group, when evaluated in patients who used corticosteroids (375 ± 197 ml to 424 ± 223 ml versus 370 ± 187 ml to 346 ± 135 ml).

Conclusions: The training of the inspiratory muscles with *threshold IMT* did not show a significant reduction in the MV time, but it improved the MIP and MEP in the IMT group and it also improved the Vt in the patients that used corticosteroids.

INTRODUCTION

As most of the critically patients admitted to an intensive care unit (ICU) need mechanical ventilation (MV), the costs to take care of these patients are more expensive, as well as there is an increase of morbimortality, ventilator-induced lung injury (1) and ventilator-induced diaphragmatic dysfunction (VIDD) (2). Because of these reasons it is important to know, as soon as possible, when the patient is ready to be weaned (3, 4).

Experimental studies in animal models ensure that the MV can contribute to complicate weaning, because of the muscle atrophy and disuse effects (2), that develop in a greater extent and more rapidly in the respiratory muscles than in the peripheral skeletal muscles (5). The disuse atrophy can result from decreased protein synthesis (6) and from increased proteolysis, together with oxidative stress indicated by increased protein oxidation and lipid peroxidation (7). Structural subcellular abnormalities of diaphragm myofibrils are significantly correlated with force output from the controlled mechanical ventilation (CMV) use (8), causing changes in specific myosin heavy chain isoform and muscle fiber remodeling (7). The corticosteroids are widely used in acute respiratory failure and bring adverse effects such as acute myopathy. However, even with the use of prolonged MV there are not evidences that the diaphragm can be affected by the use of corticotherapy (9). The unbalance between the imposed load to the respiratory muscles and the ability to keep this load is present in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (10). The generation of transdiaphragmatic pressure is reduced regarding to normal patients (11), featuring a weakness of inspiratory muscles in the patients that have this pathology (12).

The inspiratory muscle training (IMT) have shown an improvement in the maximal inspiratory pressure (MIP) on patients with muscular weakness and low tolerance to the exercise (13-15). In fact, training with pressoric linear load must only be done with threshold IMT, and is the most indicated because it allows a better administration and control of the inspiratory load, depending on each specific

case. The set pressure of the threshold IMT is constant and it is not modified by the air flow, imposing a challenge to the inspiratory muscles (14, 16).

There are not so much IMT studies on patients under MV, and they range from trials to spontaneous breathing in T tube (17, 18) up to increasing the resistive load on respiratory muscles (13, 14, 19). These studies usually had the purpose to increase the respiratory muscles strength on patients under a long term of MV with difficult weaning (13, 14, 17, 18). Based on experimental studies that confirmed the presence of VIDD in animal models (8, 20-24), and also in humans (25), the IMT was analysed by the mechanical ventilator trigger sensitivity, and the results did not have statistical significance regarding the weaning length, reintubation rate and increase of inspiratory muscles strength (19). However, studies about the use of threshold IMT in patients with short term MV, the length reduction of MV and the increase of respiratory muscle strength do not yet exist, but they are necessary to understand the VIDD behaviour regarding IMT. This study aims to evaluate the effects of threshold IMT in order to accelerate weaning from MV as well as the behaviour of the muscular strength variables and cardiorespiratory variables.

MATERIAL AND METHODS

This experimental study is classified as a randomized clinical trial with convenience sampling.

Study Population

This study was performed between March, 2005 and July, 2007 in the ICU of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and the ICU of the Hospital Mãe de Deus (HMD).

Patients under MV who ventilated with pressure support ventilation (PSV) for more than 48 hours of CMV, hemodynamically stable without the use of vasoactive drugs (dopamine, dobutamine or norepinephrine) and without the use of sedative agents were included in the study.

This study excluded hypotensive patients (systolic blood pressure < 100 mmHg or mean blood pressure < 70 mmHg), because of hypovolemia or cardiovascular damage, severe intracranial disease and sensory reduction, barotrauma, tracheotomy, neuromuscular disease and the use of vasoactive drugs or sedatives.

The patient's relative responsible signed an informed consent form. This study was approved by the Ethics Committee of the Research and Graduate Studies of HCPA and HMD.

Study Variables

To measure MIP and maximal expiratory pressure (MEP) it was used a pressure vacuum meter (Suporte/Brasil) and to measure respiratory rate (f), minute ventilation (V_E), tidal volume (V_t) and rapid shallow breathing index (f/V_t) it was used a flow meter (Datex-Ohmeda Inc./USA). In the IMT group it was used a threshold IMT device (Respironics/USA).

To measure non-invasive cardiorespiratory variables such as f , heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and peripheral oxygen saturation (SpO_2) it was used these monitors: 66S (Hewlett-Packard/USA), M1106C (Philips/Netherlands), DX 2020 (Dixtal/ Brazil) and DX 2010 (Dixtal/Brazil).

The patients were ventilated using one of these mechanical ventilators: Servo Ventilator 900C (Siemens/Sweden), Servo Ventilator 300 (Siemens/Sweden), Servo i (Maquet/Sweden) and Vela (Viasys Healthcare/USA). It was recorded ventilatory variables such as PSV, positive end-expiratory pressure (PEEP), fraction of inspired oxygen (FiO_2) and trigger sensitivity.

Data Collection

After at least 48 previous hours on CMV, the patients in PSV were randomized into two groups: control group and IMT group.

Before each protocol session, the cardiopulmonary parameters f , HR, MAP, SpO₂, as well as the support ventilatory parameters PSV, PEEP, FiO₂ and trigger sensitivity were recorded.

After collecting the first records, the patients were positioned in 45° Fowler position, and the variables MIP, MEP, were collected, as well as f , V_E, calculating this way the V_t and f/V_t .

The IMT group was trained using the threshold IMT device with a load of 40% of MIP. Each training session consisted of 5 sets 10 breaths twice a day. Supplementary oxygen was added if necessary during the protocol. The training was cancelled in the presence of tachyarrhythmia, reduction of SpO₂ under 85% and in the presence of fatigue signs or respiratory dysfunction. In this case the patients returned to MV. All the cardiopulmonary parameters (f , HR, MAP e SpO₂) were recorded again after the first minute of the end of the protocol. The same data were recorded in the control group before and after the protocol, but the patients were not trained with the threshold IMT device.

All the patients were followed up until weaning. During this period, it was recorded laboratory tests such as: potassium, sodium and magnesium as well as arterial gasometry, calculating the partial pressure of arterial oxygen/fraction of inspired oxygen (PaO₂/FiO₂) ratio.

Statistical Analysis

Microsoft Excel 2003 software was used to store data. Statistical Package for Social Science (SPSS, version 14.0) was used to data analysis

The results were presented as mean \pm standard deviation (SD) for continuous variables, as medians (25-75 interquartile interval) for non-parametric variables and proportions for categoric variables. For continuous variables comparisons student's t test was used and for the non-parametric variables comparisons Mann Whitney U test was used. For the dicotomic variables comparisons it was used chi-square (χ^2) test or the exact Fisher's test. To compare the same variable in different time points within each group it was used analysis of

variance (ANOVA) for repeated measurements. In the subgroups analysis was used ANOVA and chi-square (χ^2) test. The significance level was established as $p < 0,05$.

RESULTS

Patients Characteristics

A group of 92 patients was evaluated, 6 of them were excluded because of neuromuscular illness (NI) or hemodynamic instability (HI) and the other 86 patients completed the study divided in two equal groups: 43 patients in the control group and 43 patients in IMT group (Figure 1).

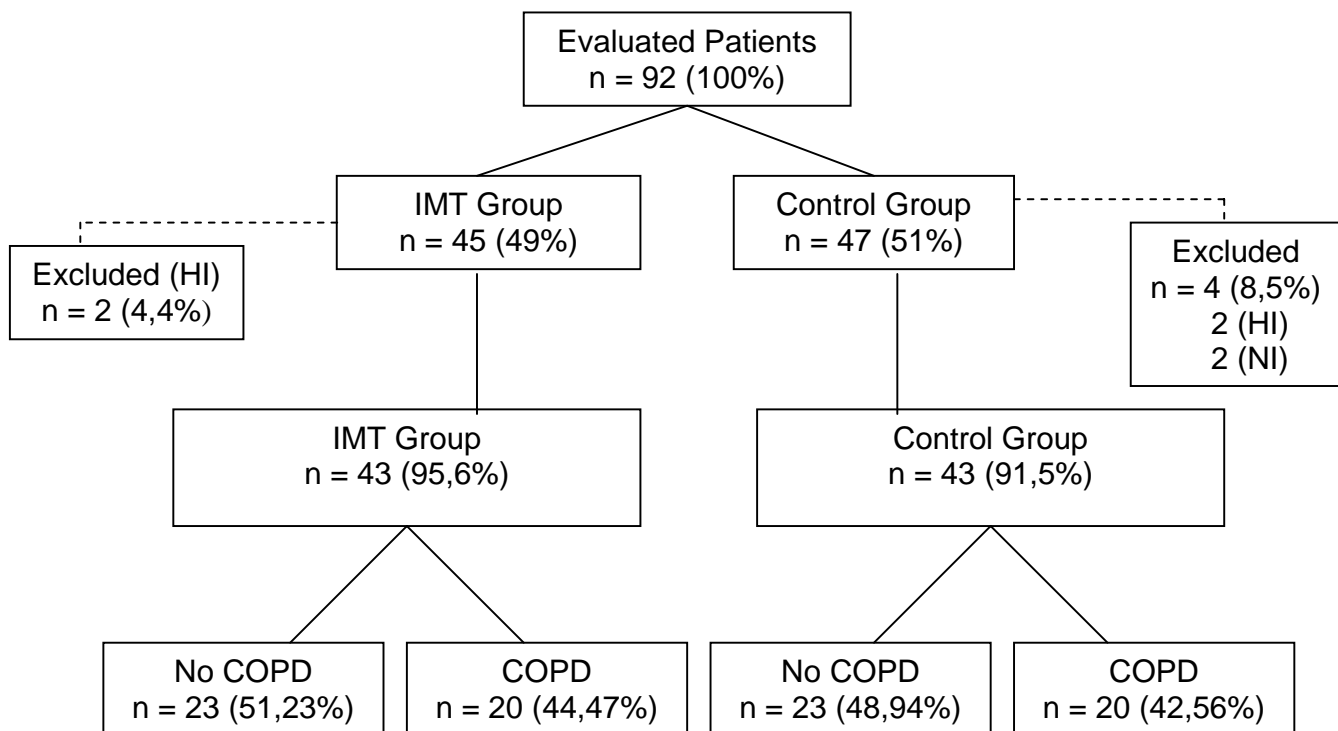


Figure 1 - Patients profile

IMT = inspiratory muscle training; HI = hemodynamic instability; NI = neuromuscular illness; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

Values in n (%)

At about 5 trainings were done and the load training presented by 40% of the MIP increased as much for the patients with COPD (initial load of $-13,3 \pm 4,5$ cmH₂O to final load of $-16,4 \pm 5,4$ cmH₂O) as for the patients without COPD (initial load of $-13,6 \pm 6$ to final load of $-16,3 \pm 5$), $p = 0,76$ (by ANOVA). None of the trainings were interrupted.

No significant differences were observed regarding age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), Glasgow, as well as the endotracheal tube (ETT) number and the use of corticosteroids. COPD, immunosuppression and nosocomial pneumonia were the most frequent diseases, as shown on table 1.

Table 1 – General characteristics of the patients

	Control (n = 43)	IMT (n = 43)	pValue
Age, years	63,6 ± 15,7	62,4 ± 17,8	0,53
Sex, M/F	19/24	26/17	0,13
ETT number	8,2 ± 0,5	8,3 ± 0,5	0,5
APACHE-II in admission	24,1 ± 8	22,8 ± 7,6	0,45
Glasgow*	13 (9 -15)	12 (11-15)	0,28
Use of corticosteroids, n (%)	27 (62,8%)	26 (60,5%)	0,83
COPD, n (%)	20 (23,3%)	20 (23,3%)	
No COPD, n (%)	23 (26,7%)	23 (26,7%)	1
Trauma, n (%)	0 (0%)	1 (2,3%)	
Immunosuppression, n (%)	11 (25,6%)	7 (16,3%)	
Cardiac diseases, n (%)	6 (14%)	5 (11,7%)	
Neurologic diseases, n (%)	1 (2,3%)	2 (4,7%)	
Post Surgery, n (%)	7 (16,3%)	4 (9,3%)	
Nosocomial pneumonia, n (%)	12 (28%)	8 (18,6%)	
APE, n (%)	3 (7%)	2 (4,7%)	
PTE, n (%)	2 (4,7%)	0 (0%)	

M = male; F = female; ETT = endotracheal tube; APACHE-II = Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; APE = acute pulmonary edema; PTE = pulmonary thromboembolism.

Values in mean ± SD, n (%) or median* (25-75 interquartile interval).

pValues = comparisons between groups by t-test, chi-square test or Mann – Whitney U test.

The respiratory characteristics measured with the flow meter did not show statistical significance, but a growing tendency of the V_E and V_t was found in the IMT group. In the control group there was a reduction of these values, as shown on table 2.

Table 2 – Comparison of the respiratory characteristics from the first up to the last day

	Control (n = 43)	IMT (n = 43)	pValue
f_i , mpm	27,2 ± 8	26,1 ± 7,2	
f_l , mpm	26,4 ± 7,3	24,5 ± 7	0,54
V_{Ei} , l/min	10 ± 5	9,3 ± 4,4	
V_{El} , l/min	9,8 ± 4,1	10,1 ± 4,2	0,059
V_{ti} , ml	362 ± 169	386 ± 237	
V_{tl} , ml	357 ± 121	436 ± 228	0,053
f/V_{ti}	89,6 ± 42,1	96,1 ± 61	
f/V_{tl}	86 ± 47	74,8 ± 47	0,133

f = respiratory rate; i = first day value; l = last day value; V_E = minute ventilation; V_t = tidal volume, f/V_t = rapid shallow breathing index.

Values in mean ± SD. pValues = comparisons between groups by ANOVA.

Regarding the vital signs behaviour, pre and post 1 minute from the protocol, the results evaluated in the first and the last session showed only small but significant differences in the variables HR and SpO₂ (Table 3).

Table 3 – Evaluation of vital signs pre and post 1 minute from the first up to the last day

	Control (n = 43)	IMT (n = 43)	pValue
$f_{(0f)}$, mpm	23,3 ± 6,7	21,3 ± 6	
$f_{(1f)}$, mpm	23,4 ± 6,5	22,9 ± 6	0,086
$f_{(0l)}$, mpm	22,8 ± 5,1	19,4 ± 4,4	
$f_{(1l)}$, mpm	23,3 ± 5,4	21 ± 5,2	0,19
HR _(0f) , bpm	95,7 ± 16,7	87,9 ± 17	
HR _(1f) , bpm	96,6 ± 17,3	94,6 ± 18,8	0,002
HR _(0l) , bpm	93,6 ± 16,4	89,6 ± 19,5	
HR _(1l) , bpm	94,4 ± 16,1	93 ± 18	0,155
MAP _(0f) , mmHg	90 ± 16	87 ± 14,4	
MAP _(1f) , mmHg	91 ± 15,3	88,7 ± 13,1	0,7
MAP _(0l) , mmHg	89 ± 14,1	90 ± 13,5	
MAP _(1l) , mmHg	90,4 ± 13,2	91,1 ± 12,9	0,52
SpO _{2(0f)} , %	96,7 ± 3	97,6 ± 2,1	
SpO _{2(1f)} , %	96,4 ± 2,8	96,5 ± 2,9	0,009
SpO _{2(0l)} , %	97,4 ± 2,3	97,5 ± 2,1	
SpO _{2(1l)} , %	97,1 ± 2,4	96,7 ± 2,5	0,27

f = respiratory rate; $0f$ = pre value of first day; $1f$ = post value 1 minute of the first day; $0l$ = pre value of the last day; $1l$ = post value 1 minute of the last day; HR = heart rate; MAP = mean arterial pressure; SpO₂ = periferic oxygen saturation.

Values in mean ± SD. pValues = comparison between groups by ANOVA.

The ventilatory characteristics of the patients also did not show statistical significance, as shown on Table 4.

Table 4 – Ventilatory support characteristics from the first up to the last day

	Control (n = 43)	IMT (n = 43)	pValue
PSV _f , cmH ₂ O	14,2 ± 3,3	13,2 ± 3	
PSV _l , cmH ₂ O	13 ± 3	12 ± 2,4	0,85
PEEP _f , cmH ₂ O	6,2 ± 1,2	5,3 ± 1,2	
PEEP _l , cmH ₂ O	6,1 ± 1,1	5,2 ± 1	0,68
Trigger Sensitivity _f , cmH ₂ O	-0,34 ± 1,3	-0,85 ± 0,7	
Trigger Sensitivity _l , cmH ₂ O	-0,37 ± 1,1	-0,83 ± 0,6	0,49
FiO _{2f}	0,37 ± 0,05	0,37 ± 0,04	
FiO _{2l}	0,36 ± 0,06	0,35 ± 0,03	0,88

PSV = pressure support ventilation; _f = value of the first day; _l = value of the last day; PEEP = positive end-expiratory pressure; FiO₂ = fraction of inspired oxygen.

Values in mean ± SD. pValues = comparison between groups by ANOVA.

Regarding the laboratory variables, Table 5 show the comparison between the groups where no statistical significance was detected.

Table 5 – Laboratory characteristics from the first up to the last day

	Control (n = 43)	IMT (n = 43)	pValue
PaO _{2f} , mmHg	106 ± 30,2	107 ± 46,6	
PaO _{2l} , mmHg	100 ± 26,6	110 ± 39,5	0,27
PaCO _{2f} , mmHg	41,5 ± 11,4	40,9 ± 10,6	
PaCO _{2l} , mmHg	43,8 ± 13,4	40,9 ± 10,6	0,3
pH _f	7,4 ± 0,07	7,4 ± 0,07	
pH _l	7,4 ± 0,1	7,43 ± 0,07	0,18
HCO _{3f} , mEq/l	26,6 ± 7,3	26,7 ± 7,6	
HCO _{3l} , mEq/l	26,6 ± 7,4	27,3 ± 6,8	0,48
SatO _{2f} , %	93,9 ± 6,2	94,7 ± 2,9	
SatO _{2l} , %	94,3 ± 5	95,2 ± 2,9	0,84
PaO ₂ /FiO _{2f}	293 ± 116	296 ± 137	
PaO ₂ /FiO _{2l}	287 ± 123	312 ± 119	0,39
K _f , mEq	3,8 ± 0,7	4 ± 0,6	
K _l , mEq	3,9 ± 0,7	3,8 ± 0,6	0,14
Na _f , mEq	145 ± 6,1	145 ± 5,8	
Na _l , mEq	144 ± 7,3	144 ± 5,3	0,64
Mg _f , mEq	2 ± 0,3	1,9 ± 0,4	
Mg _l , mEq	2,1 ± 0,3	2 ± 0,4	0,95

PaO₂ = partial pressure of arterial oxygen; _f = value of the first day; _l = value of the last day; PaCO₂ = partial pressure of arterial carbon dioxide; pH = hydrogenionic potential; HCO₃ = bicarbonate; SatO₂ = oxygen saturation; PaO₂/FiO₂ = partial pressure of arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ratio; K = potassium; Na = sodium; Mg = magnesium.

Values in mean ± SD. pValues = comparison between groups by ANOVA.

According to the total MV time, the patients of the control group remained 240 hours, while the IMT group patients remained 216 hours in MV ($p = 0,89$). The MV time after randomization in the IMT group was shorter than in the control group but not significant, as shown on figure 2.

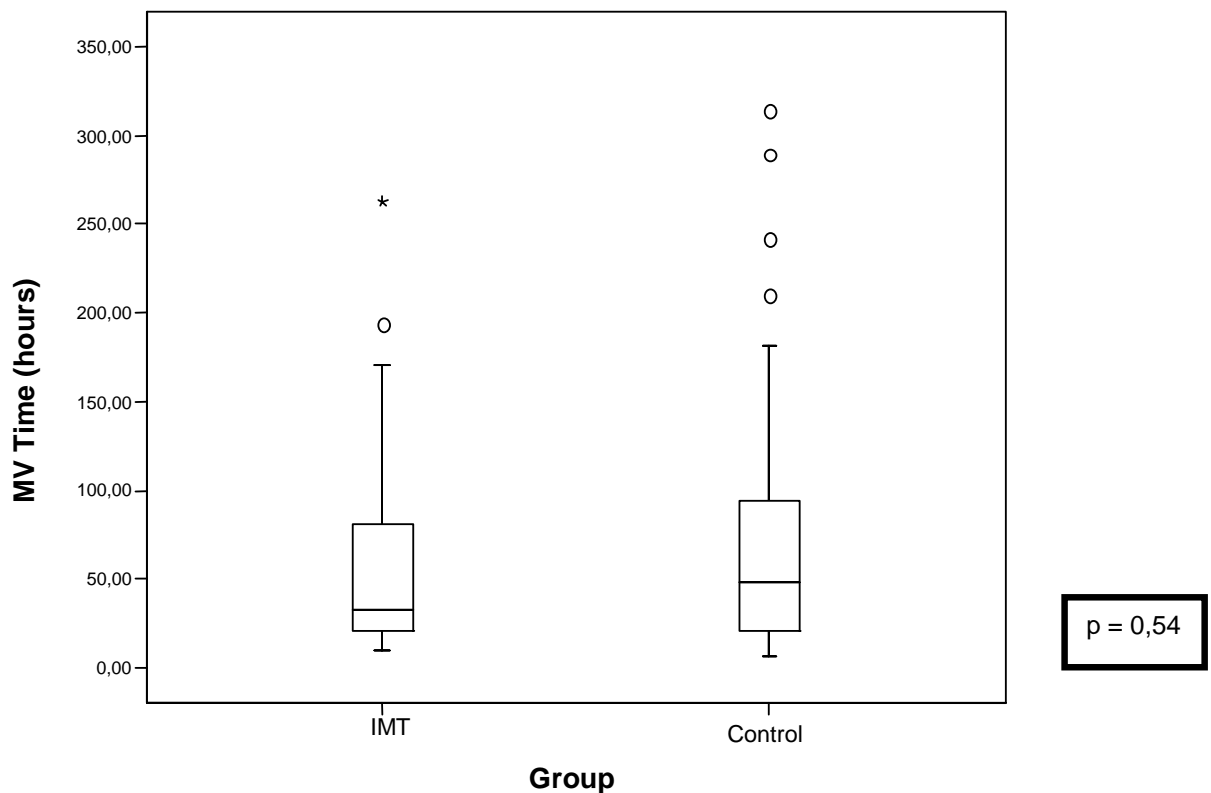


Figure 2 – MV Time in hours

MV = mechanical ventilation; IMT = inspiratory muscle training.

IMT group : median = 32,2 (21,1 - 86,1) hours. Control group : median = 47,5 (20,3 - 95,2) hours
Values in median (25-75 interquartile interval). pValue = comparisons between groups by Mann Whitney U test.

When analysed by subgroups, both patients with and without COPD had similar responses to IMT. It is interesting to mention that comparing COPD and no COPD patients, the total time of MV was 240 hours in the subgroup not COPD versus 216 hours of the subgroup COPD ($p = 0,16$), and the MV time from

randomization until weaning was 49,9 hours in the subgroup not COPD versus 32,2 hours in the COPD subgroup ($p = 0,039$).

Relating to the respiratory muscular strength measurements, it was noticed an improvement in the inspiratory and expiratory strength in the IMT group and a reduction of the strength in the control group during the protocol, with statistical significant differences (Figure 3).

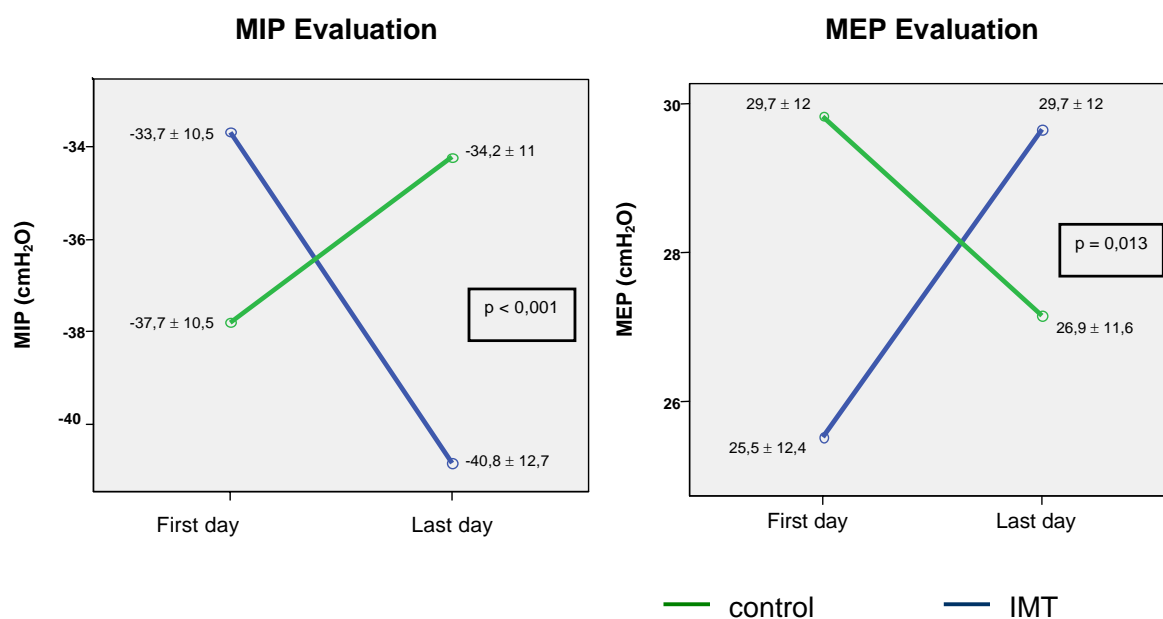


Figure 3 – MIP and MEP Evaluation

MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure; IMT = inspiratory muscle training. Values in mean ± SD. pValue = comparisons between groups by ANOVA.

In the analysis of the subgroups, the MIP kept statistical significance as much for the patients that used corticosteroids (from $-38,3 \pm 11,2$ cmH₂O to $-34,4 \pm 9,1$ cmH₂O in the control group versus from $-33,1 \pm 11,9$ cmH₂O to $-39,8 \pm 11,3$ cmH₂O in the IMT group, $p < 0,001$), as for the patients that did not used corticosteroids (from $-36,6 \pm 9,4$ cmH₂O to $-33,8 \pm 13,6$ cmH₂O in the control group versus from $-34,7 \pm 16$ cmH₂O to $-42,4 \pm 14,8$ cmH₂O in the IMT group, $p = 0,03$).

Also the MIP showed statistical significance as much for the COPD subgroup (from $-39,5 \pm 11,8$ cmH₂O to $-35 \pm 8,9$ cmH₂O in the control group versus from $-33,3 \pm 11,2$ cmH₂O to $-41 \pm 13,5$ cmH₂O in the IM group, $p < 0,001$), as for the not COPD subgroup (from $-36,1 \pm 9,2$ cmH₂O to $-33,5 \pm 12,5$ cmH₂O in the

control group versus from $-34,1 \pm 15,5$ cmH₂O to $-40,7 \pm 12,2$ cmH₂O in the IMT group, $p = 0,023$)

Regarding the MEP, the analysis of the not COPD subgroup also showed statistical significance (from $27,2 \pm 13,2$ cmH₂O to 23 ± 9 cmH₂O in the control group versus from $24,8 \pm 13$ cmH₂O to $29,6 \pm 11,6$ cmH₂O in the IMT group, $p = 0,037$).

Values of Vt showed a non significant increase in the IMT group considering all patients (table 2). However it showed statistical significance in the analysis of the subgroup of patients that used corticosteroids (from 370 ± 187 ml in the control group versus from 375 ± 197 ml to 424 ± 223 ml in the IMT group, $p = 0,03$), as shown on Figure 4.

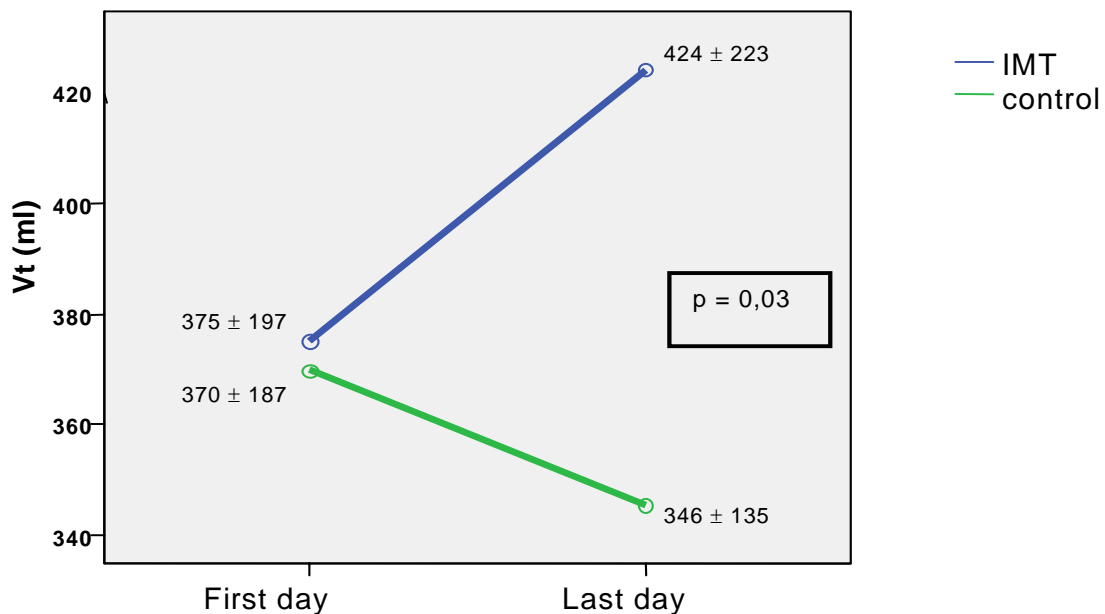


Figure 4 – Vt evaluation in patients that used corticosteroids

Vt = tidal volume; IMT = inspiratory muscle training.

Values in mean \pm SD. pValue = comparisons between groups by ANOVA.

The most used weaning method in both groups was the T tube. The analysis of the non-invasive mechanical ventilation with positive pressure (NPPV), tracheotomy, death and return to the MV is shown on Table 6. When comparing the subgroups, NPPV was used as a weaning strategy in 4 patients (8,7%) in the no COPD subgroup and in 14 patients (35%) in the COPD subgroup.

Table 6 – Clinical evolution

	Control (n = 43)	IMT (n = 43)	pValue
Weaning Y/N	36/7	39/4	0,15
PSV	5 (11,6%)	9 (20,9%)	
T tube	34 (79,1%)	25 (58,1%)	
Accidental extubation	0 (0%)	2 (4,7%)	
NPPV use post-weaning	11 (25,6%)	7 (16,3%)	0,43
Tracheotomy	2 (4,7%)	2 (4,7%)	0,7*
Death	5 (11,7%)	2 (4,7%)	0,24
MV Return	3 (7%)	3 (7%)	0,62

Y = yes; N = no; PSV = pressure support ventilation; NPPV = non-invasive mechanical ventilation with positive pressure; MV = mechanical ventilation.

Values in n (%). pValues = comparison between groups by chi-square test or exact Fisher test*.

DISCUSSION

The most important results of this study showed that the threshold IMT inspiratory muscular training, during the MV, had direct influence in the MIP and MEP, although it did not reduce in a significant way the MV time and did not accelerate the weaning. On the other hand, the patients that were not trained, presented a reduction in the MIP and MEP.

Our study showed a tendency in reduction of the MV time in the IMT group, but the differences were not significant. Therefore IMT was not able to accelerate weaning. The same way, another study that evaluated the IMT by adjusting the trigger sensitivity of the mechanical ventilator, in a group of patients with similar MV time, did not show reduction in the weaning time (19). The same absence of effectiveness to accelerate weaning was observed in COPD and no COPD patients. Interestingly the COPD subgroup patients presented less MV time when

compared with the ones of no COPD subgroup. It is probably because of the greater use of NPPV as a weaning strategy that shows positive results in the acceleration of weaning in COPD patients with hypercapnic acute respiratory failure and respiratory acidosis (26, 27).

It is known that loss of diaphragmatic strength can occur during the CMV. It has been reported, with a reduction around 50%, when compared to the mean of normal patients (25). However there are not randomized clinical trials that evaluate this situation in humans. The causes of muscular weakness in critical patients can be varied, including hyperinsufflation, disuse atrophy (20), desnutrition (28), metabolic damages (29), specific drugs effects (30) and repeated episodes of sepsis effects (31). The IMT with threshold IMT showed an improvement of the MIP in two studies, although it was used in long term MV dependent patients (13, 14). However, the MIP did not show significant results when the IMT was done by adjustment of the sensitivity trigger in short term MV dependent patients (19). In our study it was observed a significant increase of the MIP in the IMT group, while in the control group it was observed a reduction of the MIP.

In the analysis of the subgroups, that used corticosteroids or not, also the MIP showed statistical significance with its increase in the IMT group and with its reduction in the control group, showing that this beneficial effect is kept even in patients under corticosteroids drugs, what can be responsible for the loss of muscle strength. Although some studies consider that even with long term use of MV there are not evidences that the diaphragm might be affected by corticotherapy (9). Other studies reported acute myopathy after the insulated use of this drug (32, 33). There was also an increase of the MIP in the IMT group patients and a reduction in the control group patients, when it was evaluated the subgroups COPD and not COPD. Studies report that the IMT by threshold IMT increases the MIP in patients with COPD and in spontaneous ventilation (34, 35). In long term MV dependent patients that trained with threshold IMT there was an increase of the MIP in patients without COPD (13), and in COPD patients as well (14).

The increase of the MEP was statistically significant in a study that evaluated the threshold IMT training effects in patients with multiple sclerosis that

were in spontaneous ventilation, considering pre and post training periods. However, the MEP difference between the training and the control groups did not reach statistical significance (36). The literature does not report studies that evaluate the MEP in patients who trained during the MV. Our study is the first to report that IMT by threshold IMT has an influence over the expiratory muscles strength, as shown by the increased MEP in the IMT group and consequent reduction of MEP in the control group. The same way, the statistical significance was also shown when the analysis was done in the not COPD subgroup.

Values of V_t showed a non significant increase in IMT group. However it was increased for the patients of the subgroup that used corticosteroids and that trained, but it was reduced in the patients of the control group. A study evaluated the threshold IMT training with different load levels (30% of the MIP versus 12% of the MIP) in patients with spontaneous ventilation and with chronic airflow limitation, and showed a significant increase of the V_t in patients that trained with a greater load percentage (37). In patients with quadriplegy the V_t mean increased 17% in the training group, while in the control group it increased 18,2% (38). Studies that analyse the IMT in patients under MV did not evaluate the V_t .

Potential limitations were observed in this study. First of all, although it is a randomized clinical trial with a control group, and with a sample size bigger than the other studies, our sample was small to find significant results regarding muscle training by threshold IMT to accelerate weaning from MV. Other factors were the short training time and the heterogeneity of the evaluated population, mainly regarding the patients without COPD, what limited a subgroup stratified analysis and also because of the small sample size. However, these characteristics reflect the real situation observed in the ICU.

This way we suggest that new studies must be done, with higher samples, comparing different training methods, in order to reach a most clear definition regarding its usefulness in the weaning of critical patients.

In summary, the most important results of this study showed that the muscle training with threshold IMT did not accelerate weaning of short term MV dependent patients, but it causes a significant increase in the strenght of the respiratory

muscles; while not training these patients affects them the other way around, lowering their strength. Although it is only statistically significant, regarding the analysis the subgroup of patients that used corticosteroids, the Vt shows a growing tendency for the patients that were trained, being this an important result, since it is one of the factors to be taken in the weaning from MV.

CONCLUSION

The IMT by threshold IMT can be an adequate method to increase inspiratory and expiratory muscular strength of MV dependent patients, in short term, avoiding this way deleterious effects of the MV using, regarding the respiratory muscles dysfunction. However, in the patients tested, the MV time did not reduced significantly.

REFERENCES

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995;274(8):639-44.
2. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):336-41.
3. Ely EW, Meade MO, Haponik EF, Kollef MH, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2001;120(6 Suppl):454S-63S.

4. Zeggwagh AA, Abouqal R, Madani N, Zekraoui A, Kerkeb O. Weaning from mechanical ventilation: a model for extubation. *Intensive Care Med* 1999;25(10):1077-83.
5. 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.
6. Ku Z, Yang J, Menon V, Thomason DB. Decreased polysomal HSP-70 may slow polypeptide elongation during skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol* 1995;268(6 Pt 1):C1369-74.
7. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1369-74.
8. Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2002;92(6):2585-95.
9. Jantz MA, Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1079-100.
10. Manning HL, Mahler DA. Pathophysiology of dyspnea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56(4):325-30.
11. Newell SZ, McKenzie DK, Gandevia SC. Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1989;44(11):903-12.
12. Ottenheijm CA, Heunks LM, Dekhuijzen PN. Diaphragm muscle fiber dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: toward a pathophysiological concept. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(12):1233-40.

13. Sprague SS, Hopkins PD. Use of inspiratory strength training to wean six patients who were ventilator-dependent. *Phys Ther* 2003;83(2):171-81.
14. Martin AD, Davenport PD, Franceschi AC, Harman E. Use of inspiratory muscle strength training to facilitate ventilator weaning: a series of 10 consecutive patients. *Chest* 2002;122(1):192-6.
15. Huang CH, Martin AD, Davenport PW. Effect of inspiratory muscle strength training on inspiratory motor drive and RREP early peak components. *J Appl Physiol* 2003;94(2):462-8.
16. Azeredo CAC. Técnicas para o desmame do ventilador mecânico. 1 ed. São Paulo: Manole; 2002.
17. Aldrich TK, Karpel JP. Inspiratory muscle resistive training in respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(3):461-2.
18. Aldrich TK, Karpel JP, Uhrlass RM, Sparapani MA, Eramo D, Ferranti R. Weaning from mechanical ventilation: adjunctive use of inspiratory muscle resistive training. *Crit Care Med* 1989;17(2):143-7.
19. Caruso P, Denari SD, Ruiz SA, Bernal KG, Manfrin GM, Friedrich C, et al. Inspiratory muscle training is ineffective in mechanically ventilated critically ill patients. *Clinics* 2005;60(6):479-84.
20. Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, de los Santos R, Seidenfeld JJ, Moore G, et al. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit Care Med* 1997;25(7):1187-90.
21. Radell PJ, Remahl S, Nichols DG, Eriksson LI. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med* 2002;28(3):358-64.

22. Powers SK, Shanelly RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2002;92(5):1851-8.
23. Gayan-Ramirez G, de Paepe K, Cadot P, Decramer M. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med* 2003;29(5):825-33.
24. Bernard N, Matecki S, Py G, Lopez S, Mercier J, Capdevila X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Med* 2003;29(1):111-8.
25. Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, Hart N, Ware RJ, Wendon J, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29(7):1325-31.
26. Goodenberger DM, Couser JI, Jr., May JJ. Successful discontinuation of ventilation via tracheostomy by substitution of nasal positive pressure ventilation. *Chest* 1992;102(4):1277-9.
27. Restrick LJ, Scott AD, Ward EM, Feneck RO, Cornwell WE, Wedzicha JA. Nasal intermittent positive-pressure ventilation in weaning intubated patients with chronic respiratory disease from assisted intermittent, positive-pressure ventilation. *Respir Med* 1993;87(3):199-204.
28. Cook D, Meade M, Guyatt G, Butler R, Aldawood A, Epstein S. Trials of miscellaneous interventions to wean from mechanical ventilation. *Chest* 2001;120(6 Suppl):438S-44S.
29. Yanos J, Wood LD, Davis K, Keamy M, 3rd. The effect of respiratory and lactic acidosis on diaphragm function. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):616-9.

30. Barohn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, Ridings LW, McVey AL. Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve* 1994;17(6):647-54.
31. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99(1):176-84.
32. Williams TJ, O'Hehir RE, Czarny D, Horne M, Bowes G. Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(2):460-3.
33. Hanson P, Dive A, Brucher JM, Bisteau M, Dangoisse M, Deltombe T. Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve* 1997;20(11):1371-80.
34. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(11):1491-7.
35. Weiner P, Weiner M. Inspiratory muscle training may increase peak inspiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006;73(2):151-6.
36. Klefbeck B, Hamrah Nedjad J. Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(7):994-9.
37. Lisboa C, Munoz V, Beroiza T, Leiva A, Cruz E. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads with a threshold device. *Eur Respir J* 1994;7(7):1266-74.
38. Loveridge B, Badour M, Dubo H. Ventilatory muscle endurance training in quadriplegia: effects on breathing pattern. *Paraplegia* 1989;27(5):329-39.

Considerações Finais

Devido a análises de estudos experimentais que confirmaram as evidências de VIDD em modelos animais submetidos a VMC, nosso estudo objetivou avaliar se o treinamento muscular inspiratório por *threshold IMT*, em pacientes sob VM a curto prazo, aceleraria o tempo de desmame desses pacientes, uma vez que a atrofia por desuso é um dos importantes fatores do prolongamento da dependência da VM.

Embora o treinamento muscular inspiratório por *threshold IMT* tenha mostrado eficácia em alguns estudos realizados em humanos, dependentes da VM a longo prazo, reduzindo o tempo de VM destes pacientes, a ausência de grupo controle nesses estudos impossibilitou maior informação do quanto realmente o treinamento de músculos inspiratórios pode ser um procedimento auxiliar com vistas a um desmame precoce.

Assim sendo este estudo foi o primeiro ensaio clínico a avaliar o treinamento muscular inspiratório por *threshold IMT* em pacientes dependentes da VM a curto prazo, selecionando também um grupo controle para comparação destes dados.

Em relação aos resultados obtidos, em nosso estudo, embora a redução do tempo de VM e a aceleração do desmame não tenham mostrado significância estatística quando comparados os grupos controle e intervenção, o treinamento muscular inspiratório por *threshold IMT* mostrou-se um método auxiliar no aumento da força dos músculos respiratórios e na melhora do V_t desses pacientes, prevenindo dessa forma os efeitos deletérios causados pela dependência da VM.

Apesar de refletirem a situação observada na UTI, as limitações pertinentes a este estudo, tais como, amostra relativamente pequena, heterogeneidade das patologias apresentadas, e curto tempo de treinamento, estiveram presentes impossibilitando atingir os resultados esperados. Dessa forma sugerimos que mais estudos com maiores populações e classificação por patologias sejam realizados a fim de se obter os resultados esperados.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Esta pesquisa será desenvolvida nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do hospital Mãe de Deus e tem como objetivo verificar se o treinamento da musculatura inspiratória por *threshold* (aparelho que será adaptado ao tubo ou a traqueostomia e que permite fortalecer os músculos respiratórios através do ajuste da carga por uma mola) pode ter influência no processo de desmame (retirada do tubo orotraqueal) do ventilador mecânico.

Poderão participar do estudo todos os pacientes que estiverem internados na UTIs dos hospitais previamente citados, em Ventilação Mecânica Invasiva Assistida, que possam colaborar com o treinamento e, que concordem em participar do estudo.

Antes de iniciar o estudo, haverá um sorteio no qual se decidirá se o paciente será treinado ou participará do grupo controle (onde não haverá qualquer intervenção quanto ao treinamento muscular inspiratório).

Os pacientes sorteados para serem treinados serão avaliados e temporariamente desconectados do ventilador mecânico, onde então respirarão no *threshold* por até 6 repetições em 3 a 5 séries, com repouso entre elas. Se por acaso houver necessidade de retorno ao ventilador mecânico entre as séries do treinamento, os pacientes serão novamente conectados a este.

Os benefícios que ocorrerão neste estudo serão melhorar o bem-estar respiratório e diminuir o risco de complicações respiratórias por prolongado tempo em Ventilação Mecânica, diminuindo o tempo dependência do ventilador mecânico. A aplicação do protocolo será realizada 2 vezes ao dia durante aproximadamente 20 minutos até que ocorra o desmame, onde haverá uma reavaliação que irá identificar as condições clínicas dos pacientes.

O único provável risco que poderá acontecer nesse estudo será a condição de fadiga (cansaço) ao realizar o treinamento. Caso isto ocorra, o paciente será conectado novamente ao ventilador mecânico.

Os pacientes sorteados para serem do grupo controle, não sofrerão qualquer intervenção, exceto a coleta dos seus dados a partir da avaliação física e de seu prontuário.

Declaro autorizar a participação do paciente na pesquisa com o título: Avaliação do Treinamento Muscular Inspiratório por *Threshold* IMT no Processo de Aceleração do Desmame da Ventilação Mecânica.

Esta pesquisa será realizada pelo mestrando do curso de Pós-Graduação em Medicina - Ciências Médicas – Robledo Leal Condessa, sob orientação da Prof. Sílvia Regina Rios Vieira e demais profissionais rotineiros das UTIs do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Mãe de Deus, sendo garantido ao paciente confidencialidade quanto aos dados referentes ao mesmo e não divulgação do seu nome em publicações.

Eu..... responsável pelo paciente supra citado, fui informado da pesquisa de maneira clara e detalhada, podendo

assim solicitar informações e modificar esta decisão, se assim eu desejar, não havendo prejuízo algum para o paciente quanto a assistência hospitalar.

“Declaro que estou ciente das normas do Termo de Consentimento Informado”

Porto Alegre, / / .

Pesquisadora Responsável
Prof:SílviaRegina Rios Vieira

Pesquisador:
Robledo Leal Condessa
Fone para Contato: 96978978

Responsável pelo paciente

ANEXO B – Ficha de Acompanhamento

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: _____
 Diagnóstico: _____ nº TOT: _____ Protocolo: _____
 Uso de corticóides: () Sim () Não
 Protocolo: () Grupo Threshold IMT () Grupo Controle
 Data/Hora Início da VM: _____ Data/Hora Início do Treinamento/Controle: _____
 APACHE II: _____ Glasgow: _____
 Ventilador Mecânico: () Servo 300 () Servo 900 () Servo I () Vela

Parâmetros	D1M	D1T	D2M	D2T	D3M	D3T	D4M	D4T	D5M	D5T	D6M	D6T	D7M	D7T	D8M	D8T	D9M	D9T
Data																		
FC																		
<i>f</i>																		
PAM																		
SpO ₂																		
PSV																		
FiO ₂																		
PEEP																		
Sens.																		
PiMáx																		
PeMáx																		
V _E																		
V _t																		
<i>f</i> /V _t																		
PaO ₂																		
PaCO ₂																		
pH																		
HCO ₃																		
PaO ₂ /FiO ₂																		
Carga <i>Threshold</i>																		

Desmame em: () Tubo T () PSV Retorno à VM: () Sim () Não

Uso de VNI: () Sim () Não

Data/Hora Extubação:

Tempo total em VM (em horas):

Tempo do Protocolo em VM (em horas):