



## PESQUISA

**Ventilação mecânica invasiva induzindo estresse oxidativo no diafragma: uma revisão de literatura**  
*Invasive mechanical ventilation in the production of oxidative stress in the diaphragm: a literature review*  
*Ventilación mecánica invasiva que induce estrés oxidativo en el diafragma: una revisión de la literatura*

Cleidiane da Silva Andrade<sup>1</sup>, Renato da Costa Teixeira<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** avaliar o efeito do Estresse Oxidativo (EO), proveniente da Ventilação Mecânica (VM), no músculo diafragma através de uma Revisão de Literatura. **Método:** Foram utilizadas bases de dados: Bireme, PubMed, Scielo e Cochane, e pesquisados os descritores: Ventilação Mecânica, Diafragma, Estresse Oxidativo, nos idiomas português e inglês. Foram selecionados apenas artigos em texto completo disponível em inglês e português, publicados no período de 2008 a 2018. **Resultados:** De um total de 1392 artigos, apenas 4 contemplaram os critérios de inclusão. Constatou-se que EO induzido pela VM produz atrofia e perda de força contrátil no diafragma e seu efeito depende da contribuição das vias de sinalização de degradação proteica que ainda não estão totalmente estabelecidas. **Conclusão:** VM produz desequilíbrio redox no diafragma que mesmo atenuado pela elevação de antioxidantes, gera disfunção diafragmática e os efeitos fisiopatológicos no diafragma, provenientes do comportamento oxidativo é maior com o uso da VM por mais tempo.

**Descritores:** Ventilação Mecânica; Estresse Oxidativo; Diafragma.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the effect of Oxidative Stress (OE), coming from Mechanical Ventilation (MV), on the diaphragm muscle through a Literature Review. **Method:** The following databases were used: Bireme, PubMed, Scielo and Cochane, and the descriptors were searched: Mechanical Ventilation, Diaphragm, Oxidative Stress, in Portuguese and English. Only full-text articles available in English and Portuguese, published between 2008 and 2018, were selected. **Results:** From a total of 1392 articles, only 4 contemplated the inclusion criteria. It was found that OE induced by VM produces atrophy and loss of contractile strength in the diaphragm and its effect depends on the contribution of protein degradation signaling pathways that are not yet fully established. **Conclusion:** MV produces redox imbalance in the diaphragm which, even attenuated by the elevation of antioxidants, generates diaphragmatic dysfunction and the pathophysiological effects on the diaphragm, resulting from oxidative behavior, are greater with the use of MV for longer.

**Descriptors:** Mechanical ventilation; Oxidative stress; Diaphragm.

## RESUMEN

**Objetivo:** evaluar el efecto de Estrés oxidativo (EO), que se origina de Ventilación mecánica (VM), en el músculo del diafragma a través de una revisión de la literatura. **Método:** Se utilizaron las bases de datos: Bireme, PubMed, Scielo y Cochane, y se realizaron búsquedas en los descriptores: ventilación mecánica, diafragma, estrés oxidativo, en portugués e inglés. Solo se seleccionaron los artículos de texto completo disponibles en inglés y portugués, publicados entre 2008 y 2018. **Resultados:** De un total de 1392 artículos, solo 4 cumplieron con los criterios de inclusión. Se encontró que la EO inducida por VM produce atrofia y pérdida de fuerza contráctil en el diafragma y su efecto depende de la contribución de las vías de señalización de degradación de proteínas que aún no están completamente establecidas. **Conclusión:** VM produce un desequilibrio redox en el diafragma que, incluso atenuado por la elevación de antioxidantes, genera disfunção diafragmática y los efectos fisiopatológicos en el diafragma, como resultado del comportamiento oxidativo, son mayores con el uso de MV por más tiempo.

**Descriptor:** Ventilación mecánica; Estrés oxidativo; Diafragma.

<sup>1</sup>Fisioterapeuta pela Universidade do Estado do Pará - UEPA. Especialização em Atenção ao Paciente Crítico pela Universidade Federal do Pará- UFPA. Belém (PA), Brasil. E-mail: [cleidianeandrade1992@gmail.com](mailto:cleidianeandrade1992@gmail.com)

<sup>2</sup>Fisioterapeuta pela Escola de Reabilitação do Rio de Janeiro- ERRJ. Doutor em Educação pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - PUC-Rio. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: [teixeirarenato@globocom](mailto:teixeirarenato@globocom)

## INTRODUÇÃO

Há uma diversidade de condições e patologias que resultam em insuficiência respiratória, exigindo o uso da Ventilação Mecânica (VM) (JABER et al., 2011). Embora a VM seja uma das formas de suporte terapêutico mais utilizadas nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (WUNSCH et al., 2010) também está associada a inúmeras complicações potenciais (JABER et al., 2011).

Tais complicações envolvem a manutenção tanto de pressão positiva elevada quanto frações inspiradas de oxigênio acima de 21% (ANDRADE JÚNIOR et al., 2005) gerando espécies reativas de oxigênio (EROS) no organismo no qual os antioxidantes passam a ser pouco eficazes (MAZULLO FILHO et al., 2012), constituindo um desequilíbrio entre essas substâncias, o que é denominado de estresse oxidativo (EO).

Tal fato, exerce uma influência significativa sobre a função contrátil dos músculos esqueléticos do sistema respiratório (JABER et al., 2011), associando-se a efeitos adversos no diafragma, fenômeno conhecido como disfunção

diafragmática induzida pelo ventilador (DDIV) (PICARD et al., 2012).

O EO é considerado o principal mecanismo responsável pela disfunção diafragmática induzida pela VM, conduzindo a um aumento no tempo de VM e dificultando o processo do desmame (JABER et al., 2011). A fraqueza e disfunção diafragmática constituem-se, portanto, como uma marca clínica, cujas alterações fisiopatológicas configuram-se como atrofia pelo desuso e alterações microestruturais, envolvendo diminuição da síntese protéica, elevação de proteólise e EO (BERGER et al., 2016).

O EO em indivíduos com patologias críticas geralmente é negligenciado (HOWE et al., 2015) e estas, quando associadas ao uso de VM podem potencializar o EO no diafragma. No entanto, mecanismos envolvidos na disfunção orgânica induzida pela VM ainda não são completamente compreendidos (PROST et al., 2011).

Neste contexto, esta revisão objetiva avaliar o efeito do EO, proveniente da VM, no músculo diafragma.

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma Revisão de Literatura que foi realizada através das seguintes etapas: definição da pergunta norteadora, escolha da base de dados, definição da estratégia de busca, processo de triagem e seleção dos artigos, processo de extração dos dados, desfechos e avaliação metodológica dos estudos, resultados e discussão de dados.

Definiu-se a seguinte pergunta: Quais efeitos o EO induzido pela Ventilação mecânica invasiva produz no diafragma?

Foram consultadas as bases de dados: Bireme, PubMed, Scielo e Cochrane, sendo estas bases escolhidas devido à grande variedade de literaturas disponíveis.

A busca foi realizada utilizando os seguintes descritores em saúde (DEC's): Ventilação Mecânica, diafragma, Estresse Oxidativo, sendo seus correspondentes em inglês: Mechanical Ventilation, diaphragm, Oxidative stress, respectivamente e utilizou-se o operador booleano AND. A busca foi realizada na língua portuguesa e inglesa.

Foram estabelecidos alguns critérios de inclusão para a seleção dos estudos: Deveriam ser apenas artigos, terem seu texto completo disponível em inglês e português, conter em sua descrição os seguintes itens: 1) características da população envolvida, desde que fossem adultos em Ventilação Mecânica Invasiva; 2) artigos em humanos; 3) não podendo fazer uso de

antioxidantes exógenos; 4) artigos publicados no período de 2008 a 2018; 5) avaliação de marcadores de EO no diafragma. Foram excluídos artigos de revisão e editoriais.

A seleção inicial se deu pelo título dos artigos, em seguida pelo resumo e posteriormente, análise em texto completo, onde foram excluídos artigos que não apresentavam correlação com o objetivo deste trabalho e aqueles que não disponibilizavam texto completo, ou apresentavam texto completo em outros idiomas. O período de busca e seleção dos estudos

foi realizado do dia dois a trinta de novembro de 2018.

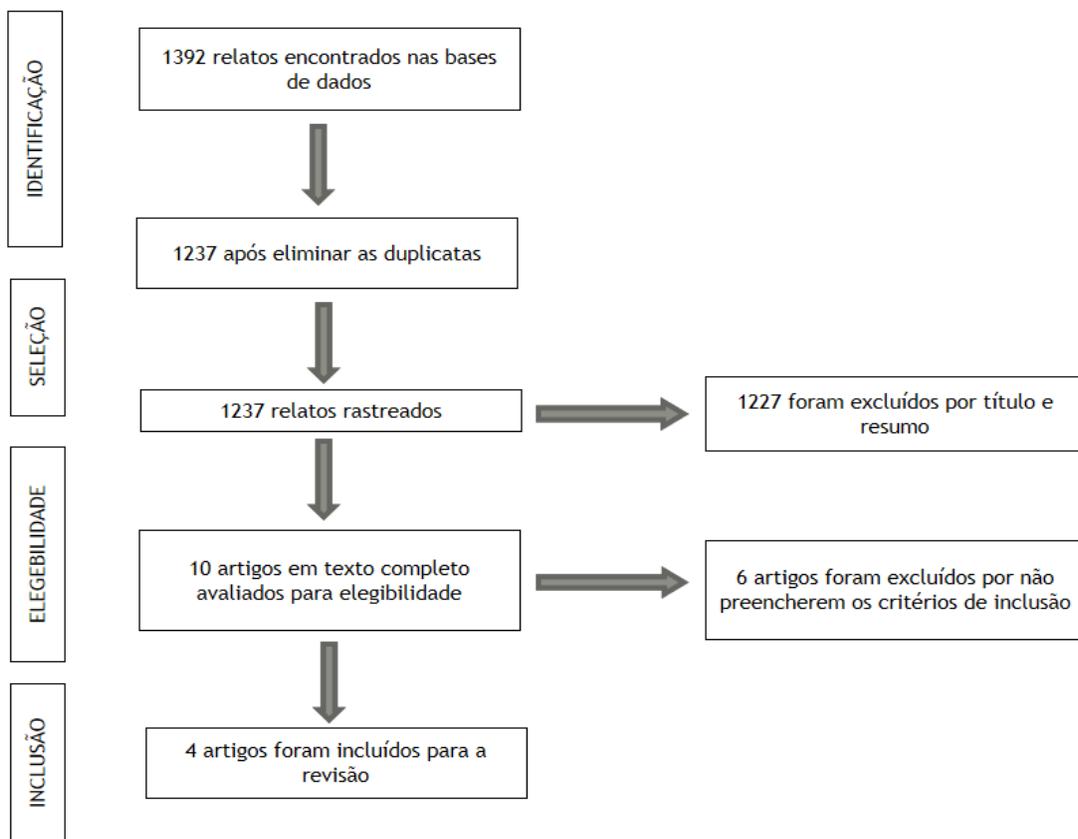
Foi realizada a análise dos 4 artigos selecionados que consistem em estudos comparativos experimentais e que tratam do efeito do EO induzido pela VM no diafragma. Todos os artigos selecionados são publicações no idioma inglês. Procedeu-se à leitura dos manuscritos, seguida da extração dos dados e análise de suas variáveis.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

O total de artigos encontrados foram 1392. Após a eliminação das duplicatas restaram 1237 estudos, e destes, 1227 foram excluídos por título e resumo devido não contemplarem o idioma

inglês e/ou português, não avaliarem o efeito do EO associado ao diafragma, não possuírem marcadores de EO, não terem humanos como amostra ou por serem editoriais.

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos



Fonte: Protocolo de Pesquisa

Dos 10 artigos restantes para avaliação em texto completo, 6 não preencheram os critérios de inclusão por não avaliarem marcadores de EO e não possuírem marcadores de EO em humanos. Rev Interd. v. 13, n.2020

Apenas 4 artigos contemplaram os critérios de inclusão. O número de artigos em cada etapa está demonstrado na Figura 1. O programa de intervenção detalhado dos estudos encontra-se na

Tabela I e a sumarização das características e resultados dos estudos encontram-se na Tabela II.

**Tabela I.** Programa de Intervenção detalhada dos estudos.

Autor	Duração de VM (horas)	Momento da biópsia
Levine et al.	GC = 2h a 3h GE = 18h a 69h	Amostras de biópsia diafragmática foram coletadas do GE antes da PCR e da retirada dos órgãos e do GC quando submetidos a cirurgias benignas ou câncer de pulmão.
Hussain et al.	GC = 2h a 3h GE = 15h a 279h	Amostras de biópsia diafragmática foram coletadas do GE com morte encefálica antes da retirada dos órgãos e PCR e do GC quando submetidos à toracotomia.
Tang et al.	GC = 1h a 2h GE = 18h a 75h	Amostras de biópsia diafragmática foram coletadas do GE de doadores de órgãos e do GC quando submetidos à toracotomia.
Berg et al.	GC = 1h a 2h GE = 18h a 75h	Amostras de biópsia diafragmática do GE* foram coletadas quando submetidos à cirurgia abdominal ou torácica e do GC quando submetidos à cirurgia do pulmão por suspeita de malignidade pulmonar estágio inicial.

\*Pacientes críticos em Ventilação Mecânica. PCR: Parada Cardiorrespiratória. GC: Grupo Controle. GE: Grupo Experimental. Fonte: Protocolo de pesquisa.

Como resultado da análise dos artigos selecionados, 3 observaram associação do EO com disfunção no diafragma, enquanto que 1 não identificou esta causalidade.

Muitos estudos experimentais em animais confirmam que o EO contribui para a redução das proteínas contráteis e da capacidade de geração de força no diafragma após a VM (ZERGEROGLU et al., 2003; BRUJELL et al., 2014; KAVAZIS et al., 2009; POWERS et al., 2011). No entanto, as vias produtoras de oxidantes no diafragma que contribuem para o EO induzido pela VM permanecem desconhecidas (FALK et al., 2010). A literatura afirma que as vias de degradação protéica no diafragma reguladas pela caspase 3 (NELSON et al., 2012), calpaína (NELSON et al., 2012), sistema ubiquitina proteassoma (DE RUISSEAU et al., 2005; LEVINE et al., 2011) e autofagia lisossomal (HUSSAIN et al., 2010) favorecem a DDIV, sugerindo que o EO seja responsável por ativar grande parte dessas vias (SHANELY et al., 2002; ZERGEROGLU et al., 2003; PROST et al., 2011; FALK et al., 2006).

O estudo de Levine *et al.* (2008) demonstrou que tanto as fibras de contração lenta como as de contração rápida do diafragma foram afetadas pela atrofia em pacientes ventilados por mais de 18h, sendo a quantidade de glutathione menor neste grupo acompanhada da elevação de caspase 3, quando comparado com os que permaneceram menos tempo em VM. Esses resultados são consistentes com outros achados na literatura em que a VM prolongada, tende a diminuir a atividade antioxidante, como a glutathione, favorecendo o EO e a disfunção diafragmática (JABER et al., 2005).

O trabalho de Hussain et al. (2010) utilizou como marcadores de EO a carbonila e o aduto protéico 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) que demonstraram associação direta com a ativação da via autofagia e lisossomo no diafragma. Evidências apontam que o uso da VM controlada prolongada aumenta os níveis de proteína carbonila, com aumento significativo da proteólise no diafragma (FUTIER et al., 2008). Resultados semelhantes também indicaram aumento significativo de HNE associado a degradação

protéica diafragmática, gerando atrofia e disfunção contrátil (WHIDDEN et al., 2010).

**Tabela II-** Sumarização das características e resultados dos estudos

Autor	Ano	Amostra/idade	Desenho do Estudo	Marcadores de EO	Desfecho	Resultados
Levine et al.	2008	22 indivíduos/ 18 a 79 anos	Estudo comparativo experimental.	Glutaciona.	A combinação de 18 a 69h de inatividade diafragmática completa resulta em acentuada atrofia de miofibras de diafragma humano. São achados consistentes com aumento da proteólise diafragmática durante a inatividade.	A glutaciona foi menor no GE, enquanto que a caspase-3 e procaspase-3 foi maior neste grupo.
Hussain et al.	2010	28 indivíduos/27 a 77 anos	Estudo comparativo experimental.	Carbonila e HNE.	A VM prolongada provoca desuso do diafragma, gerando ativação da via autofagia e lisossomo(ALP) após estresse oxidativo e à indução do fator de transcrição FoXO1.	A Carbonila total e HNE foram significativamente maiores no GE em comparação com o GC.
Tang et al.	2011	17 indivíduos/ 17 a 75 anos	Estudo comparativo experimental.	Carbonilas, Superóxidos, SOD1 e SOD2.	Foi identificada uma nova via de apoptose intrínseca Fos/FoxO1/ Stat3-Bim e estabeleceu-se a centralidade do estresse oxidativo na DDIV.	Níveis de superóxidos foram maiores no GE. Proteínas carboniladas foram maiores no GE. SOD2 foi significativamente elevado no GE.
Berg et al.	2017	63 indivíduos/21 a 83 anos	Estudo comparativo experimental.	Nitrotirosina, HNE, proteínas Carboniladas, SOD-1, Catalase.	A disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo não desempenham papel causal no desenvolvimento de atrofia e fraqueza contrátil do diafragma em pacientes críticos.	Nitrotirosina e HNE foram menores nas fibras musculares diafragmáticas do GE. Não houve diferença nos índices de Nitrotirosina, HNE e oxidação em pacientes ventilados por menos de 72h com aqueles ventilados por mais de 72h. Não houve correlação de HNE, índice de oxidação e duração da VM. SOD-1 e catalase não apresentaram diferenças significativas em ambos os grupos.

SOD: Superóxido Dismutase. HNE: aduto protéico 4-hidroxi-2-nonenal. FoXO1: Forkhead box protein O1. Fos: Proteína associada à morte celular apoptótica. Stat3: Proteína transdutora de sinal ativador da transcrição 3. Bim: Mediador de Morte Celular. DDIV: Disfunção Diafragmática induzida pelo ventilador. GE: Grupo Experimental. GC: Grupo Controle. VM: Ventilação Mecânica.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A autofagia é um processo proteolítico mediado por lisossomos que pode ser ativado por EO, que tem o potencial de mitigar ou exacerbar a DDIV (POWERS et al., 2011). Um estudo experimental em animais, demonstrou que a autofagia pelo marcador ATG5, o mesmo utilizado no estudo de Hussain et al. (2010), aumentou a atividade proteolítica, peroxidação lipídica e produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) no diafragma, resultando em redução de fibras e geração de força (SMUDER et al., 2015). No entanto, Azuelos et al. (2015), relataram em seu estudo que a autofagia induzida pela VM não foi responsável por fraqueza diafragmática, ao invés disso, houve aumento de antioxidante com indução de autofagia que evitou perda de força diafragmática induzida pela VM, sugerindo ser uma resposta adaptativa benéfica a ser explorada para DDIV.

Marcadores de autofagia que tiveram sua expressão aumentada no diafragma de pacientes com VM prolongada no estudo de Hussain et al (2010) não tiveram aumento expressivo no grupo VM no estudo de Azuelos et al. (2015). Portanto, é provável que nem todos os marcadores de autofagia estejam relacionados ao EO induzido pela VM, alguns podem ser induzidos pela VM à formação autofagossômica, porém sem gerar degradação autofagossômica, o que pode fornecer uso de terapias com agentes indutores de autofagia específicos para estes marcadores, evitando DDIV, tendo em vista que a regulação autofagossômica em alguns casos pode ser uma resposta positiva para o organismo.

O marcador de autofagossomo, LC3, relatado em ambos os estudos, foi demonstrado por Azuelos et al. (2015) ser induzido significativamente e seletivamente em diafragmas de grupos expostos a jejum prolongado, quando

comparados com grupo exposto somente à VM. Portanto, como uma das limitações do estudo de Hussain et al. (2010), foi a não evidência da relação nutricional dos participantes de seu trabalho, este fato pode ter influenciado, assim como a não medição de contratilidade e atrofia do diafragma.

É importante relatar que outros fatores podem ter influenciado as vias proteolíticas no estudo de Hussain et al. (2010) e sua associação com o EO no diafragma, como distúrbios hormonais, de citocinas relacionadas à morte encefálica e anormalidades bioquímicas dos participantes do estudo. Além disso, níveis de antioxidante não foram medidos, o que prejudica uma análise mais detalhada.

No estudo de Tang et al. (2011) foi observado que níveis de superóxido e proteínas carboniladas foram maiores no diafragma de pacientes com maior tempo de VM. Estes marcadores de EO induziram a via de apoptose intrínseca Fos/FoxO1/ Stat3-Bim. É evidenciado nos estudos em animais que a via apoptótica FoXO1 é induzida pelo EO proveniente da VM, com aumento de peroxidação lipídica e redução de antioxidantes (LI et al., 2016). Estudos que associem VM com vias apoptóticas em diafragmas são escassos. Levine et al. (2011) apesar de não analisarem o EO, constataram também que a via FoXO1 desempenha um papel importante na atrofia diafragmática, sendo este resultado consistente com comportamento metabólico oxidativo em um experimento com ratos (MCCLUNG et al., 2007).

O estudo de van den Berg et al. (2017) traz um desfecho diferente dos estudos anteriormente discutidos, em seus achados os autores demonstraram que a disfunção mitocondrial e o EO não desempenharam papel causal no desenvolvimento de atrofia e fraqueza contrátil do diafragma em pacientes ventilados. Marcadores de EO, nitrotirosina e HNE foram menores no diafragma de pacientes ventilados por mais

tempo, indicando uma não correlação com a duração da VM.

É importante ressaltar que van den Berg et al. (2017), utilizaram como Grupo Experimental (GE), pacientes críticos em VM que por alguma causa clínica foram submetidos a cirurgia abdominal ou torácica, diferente dos participantes selecionados nos outros estudos, que utilizaram pacientes com morte encefálica para compor este mesmo grupo. Portanto, não sofreram influência de citocinas inflamatórias e hormônios decorrentes da morte encefálica.

Por outro lado, foi observada uma tendência de elevação dos níveis de catalase no grupo com maior tempo de VM, sugerindo um desequilíbrio redox em desenvolvimento, com aumento da resposta antioxidante gerando atrofia das fibras musculares do diafragma. Isto pode ser explicado pelo fato da catalase decompor o peróxido de hidrogênio (MATOS; ALVES; NASCIMENTO, 2011) e ativar a proteína quinase ativada por Adenosina Monofosfato (AMPK) que por sua vez, induz a FoXO, através da via AMPK-FoxO (AWAD et al., 2014) e ativa a via de degradação protéica ubiquitina proteassoma (LEE et al., 2013). Portanto, um desequilíbrio redox em desenvolvimento pode desencadear atrofia e perda de força do diafragma na ausência de EO.

Apesar dos níveis de pressão parcial de gás carbônico (PaCo<sub>2</sub>) serem maiores no estudo de van den Berg et al. (2017) em relação aos outros artigos selecionados, evidências recentes apontam que a hipercapnia não tem influência sobre a função contrátil e atrofia diafragmática (TWOSE; JONES; WISE, 2018; WAN et al., 2018). No entanto, valores elevados de pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) de indivíduos com morte encefálica dos outros estudos em relação aos pacientes críticos do estudo de van den Berg et al. (2017) pode ter sido a base para os níveis elevados de EO no diafragma, consistente com DDIV (ANDRADE et al., 2014; ALJERIAN; HAFFOR, 2015).

Pacientes com morte encefálica possuem inatividade completa do diafragma, ao passo que em pacientes críticos, o modo ventilatório vai depender do drive respiratório, nível de sedação e bloqueadores neuromusculares, o que pode justificar a não associação do EO com disfunção diafragmática no estudo de van den Berg et al. (2017).

Embora não tenha sido observada diferença expressiva entre valores de Pressão positiva expiratória final, volume corrente e Ph (Potencial hidrogeniônico) entre os estudos, mantendo níveis considerados aceitáveis e, portanto, sendo concebível com baixos níveis de EO, outros fatores podem estar associados, tendo em vista que o EO se comporta de maneira diferente em eventos agudos e crônicos, assim como, a expressão de EO em patologias precisa ser melhor esclarecida afim de associar sua contribuição para a DDIV. Estes fatos podem ter influenciado os desfechos dos artigos selecionados.

Além disso, a comparação do EO com DDIV foi feita com a amostra total e não estratificada para gênero, idade e patologia dos pacientes. A não homogeneidade do tempo de VM, modo ventilatório e dos marcadores de EO é outro fator que dificultou uma análise mais adequada dos estudos. A comparação entre oxidantes e antioxidantes se faz necessária, pois a análise apenas de um dos marcadores pode gerar uma

falsa conclusão a respeito da ocorrência de EO, como ocorreu em 2 dos estudos selecionados.

Somente em 1 estudo foi analisada a expressão de marcadores de EO a nível sistêmico, sendo este considerado o ideal para avaliar a seletividade desses marcadores. Além disso, as características clínicas de pacientes críticos ventilados mecanicamente diferem muito daquelas de animais em VM controlada e de pacientes com morte encefálica e isso também pode ter influenciado nas análises realizadas pelos estudos.

Os achados dos trabalhos desta revisão podem ser úteis no planejamento de terapias para prevenir e/ou atenuar mecanismos fisiopatológicos associado ao uso da VM prolongada, sugerindo que a modulação de marcadores de atrofia pode se mostrar uma importante estratégia para atenuar o desenvolvimento de fraqueza muscular diafragmática. Esta revisão possui algumas limitações, como o número reduzido de artigos em população humana e a limitação metodológica dos estudos selecionados, tendo em vista o baixo nível de evidência voltado para esta linha de pesquisa, o que impossibilitou a utilização de uma escala para se avaliar criticamente os estudos eleitos, assim como variação no tempo de VM, marcadores de EO, modo ventilatório, patologias associadas e ausência na análise da influência de fármacos.

## CONCLUSÃO

Conforme evidenciado pelos estudos, o EO induzido pela VM produz atrofia e perda de força contrátil no diafragma, sendo que os efeitos fisiopatológicos no diafragma, provenientes do comportamento metabólico oxidativo, foram maiores com o uso da VM por um período de

tempo mais longo. Além disso, constatou-se que a VM produz desequilíbrio redox no diafragma que mesmo atenuado pela elevação de antioxidantes, gera disfunção diafragmática.

## REFERÊNCIAS

- ALJERIAN, K.; HAFFOR, A.S. Effects of Hyperoxia Exposure on Free Radicals accumulation in Relation to Ultrastructural Pathological Changes of Diaphragm. *J Clin Exp Pathol.*, Reino da Arábia Saudita, v.5, n.5, p.1-7, 2015.
- ANDRADE, P.V. et al. Influence of hyperoxia and mechanical ventilation on lung inflammation and diaphragm function in adult versus adult rats. *Inflammation*, New York, v. 37, n.2, p.486-94, 2014.
- ANDRADE JÚNIOR, D.R. et al. Os radicais livres de oxigênio e as doenças pulmonares. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v.31, n.1, p.60-68, 2005.
- AZUELOS, I. et al. Relationship between Autophagy and Ventilator-induced Diaphragmatic Dysfunction. *Anesthesiology.*, n.122, v.6, p.1349-61, 2015.
- AWAD, H. et al. AMPK and FoxO1 regulate catalase expression in hypoxic pulmonary arterial smooth muscle. *Pediatr Pulmonol.*, v.49, n.9, p.885-97, 2014.
- BERGER, D. et al. Dysfunction of Respiratory Muscles in Critically Ill Patients on the Intensive Care Unit. *J. of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.*, v.7, n.4, p.403-12, 2016.
- BRUELL, C.S. et al. Recovery of Diaphragm Function following Mechanical Ventilation in a Rodent Model. *PLoS one*, v.9, n.1, p. e87460, 2014.
- DE RUISSEAU, K.C. et al. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J Appl Physiol.*, v.98, n.4, p.1314 -21, 2005.
- FALK, D.J. et al. Mechanical ventilation promotes redox status alterations in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.*, v.101, n.4, p.1017-24, 2006.
- FALK, D.J. et al. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm: role of heme oxygenase-1. *Chest*, v.139, n.4, p.816-824, 2010.
- MAZULLO FILHO, J.B.R. et al. Os efeitos da ventilação mecânica no estresse oxidativo. *Rev.bras. ter. intensiva*, São Paulo, v.24, n.1, p.23-29, 2012.
- FUTIER, E. et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care.* v.12, n.5, p.R116, 2008.
- HOWE, K.P. et al. Mechanical Ventilation Antioxidant Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care.*, v.24, n.5, p.440-5, 2015.
- HUSSAIN, S.N.A. et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am.J.Respir. Crit. Care Med.*, v.182, n.11, p.1377-86, 2010.
- JABER, S. et al. Effects of short vs. prolonged mechanical ventilation on antioxidant systems in piglet diaphragm. *Intensive Care Med.*, v.31, n.10, p.1427-33, 2005.
- JABER, S. et al. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction--human studies confirm animal model findings!. *Crit Care.*, v.15, n.2, p.206, 2011.
- KAVAZIS, A.N. et al. Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic Biol Med.*, v.46, n.6, p.842-50, 2009.
- LEVINE, S. et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.*, v.358, n.13, p.1327-35, 2008.
- LEVINE, S. et al. Increased proteolysis, myosin depletion and atrophic AKT-FOXO signaling in human diaphragm disuse. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* v.183, n.4, p.483-90, 2011.
- LEE, J.O. et al. E3 ubiquitin ligase, WWP1, interacts with AMPKα2 and down-regulates its expression in skeletal muscle C2C12 cells. *J Biol Chem.*, v.288, n.7, p.4673-80, 2013.

LI, L.F. et al. Inhibition of Src and forkhead box 1 signaling by induced pluripotent stem-cell therapy attenuates hyperoxia-augmented ventilator-induced Q1 diaphragm dysfunction. *Transl Res.*, v.173, n.1, p.131-147, 2016.

MATOS, I.O.; ALVES, W.A.; NASCIMENTO, O.R. Atividade eletrocatalítica de sistemas biomiméticos da enzima catalase. *Quím. Nova.*, v.34, n.9, p.1588-1594, 2011.

MCCLUNG, J.M. et al. Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signalling. *J Physiol.*, v.585, n.1, p.203-15, 2007.

NELSON, W.B. et al. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med.*, v.40, n.6, p.1857-63, 2012.

PICARD, M. et al. Mitochondrial Dysfunction and Lipid Accumulation in the Human Diaphragm during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*, v.186, n.11, p.1140-9, 2012.

POWERS, S.K. et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit Care Med.*, v.39, n.7, p.1749-59, 2011.

PROST, N. et al. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care.*, v.1, n.28, p.2-15, 2011.

SMUDER, A. et al. Effects of Mechanical Ventilation and Autophagy on Diaphragm Oxidative Stress and Proteolysis. *Faseb J.*, v.29, n.1, p.LB1-1060-6, 2015.

SHANELY, R.A. et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; v.166, n.10, p.1369-74, 2002.

TANG, H. et al. Intrinsic apoptosis in mechanically ventilated human diaphragm: linkage to a novel Fos/FoxO1/Stat3-Bim axis. *Faseb J.*, v.25, n.9, p.2921-2936, 2011.

TWOSE, P.; JONES, U.; WISE, M.P. Effect of hypercapnia on respiratory and peripheral skeletal muscle loss during critical illness - A pilot study. *J Crit Care.*, v.45, p.105-109, 2018.

VAN DEN BERG, M. et al. Diaphragm Atrophy and Weakness in the Absence of Mitochondrial Dysfunction in the Critically Ill. *Am J Respir Crit Care Med.*, v.196, n.12, p.1544-1558, 2017.

ZERGEROGLU, M.A. et al. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J Appl Physiol.*, v.95, n.3, p.1116-24, 2003.

WAN, H.Y. et al. Acute hypercapnia does not alter voluntary drive to the diaphragm in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol.*, v.258, p.60-68, 2018.

WUNSCH, H. et al. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med.*, v.38, n.10, p.1947-1953, 2010.

WHIDDEN, M.A. et al. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm. *J Appl Physiol.*, v.108, n.5, p.1376-82, 2010.

**Submissão: 12-02-2020**

**Aprovação: 13-09-2020**