



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DOUTORADO EM FISIOPATOLOGIA E SAÚDE ANIMAL**

HELIARD RODRIGUES DOS SANTOS CAETANO

**EFEITO DA RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA E VENTILAÇÃO MECÂNICA
INVASIVA NA FREQUÊNCIA DE FORÇA TETÂNICA E PARÂMETROS
INDICATIVOS DA DISFUNÇÃO DIAFRAGMÁTICA EM MODELO ANIMAL:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Presidente Prudente - SP
2022

HELIARD RODRIGUES DOS SANTOS CAETANO

**EFEITO DA RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA E VENTILAÇÃO MECÂNICA
INVASIVA NA FREQUÊNCIA DE FORÇA TETÂNICA E PARÂMETROS
INDICATIVOS DA DISFUNÇÃO DIAFRAGMÁTICA EM MODELO ANIMAL:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Tese apresentada Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção de título de Doutor em Ciência Animal – Área de concentração: Fisiopatologia Animal.

Orientador: Prof. Dr. Hermann Bremer Neto

615.836
C128e

Caetano, Heliard Rodrigues dos Santos

Efeito da respiração espontânea e ventilação mecânica invasiva na frequência de força tetânica e parâmetros indicativos da disfunção diafragmática em modelo animal: revisão sistemática com meta-análise / Heliard Rodrigues dos Santos Caetano - Presidente Prudente, 2022.

73 f.: il.

Tese (Doutorado em Fisiopatologia e Saúde Animal) Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2022.

Bibliografia.

Orientador: Hermann Bremer Neto

1. Respiração Artificial. 2. Diafragma. 3. Ratos. 4. Modelos Animais. 5. Músculos respiratórios. I. Título.

HELIARD RODRIGUES DOS SANTOS CAETANO

**EFEITO DA RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA E VENTILAÇÃO MECÂNICA
INVASIVA NA FREQUÊNCIA DE FORÇA TETÂNICA E PARÂMETROS
INDICATIVOS DA DISFUNÇÃO DIAFRAGMÁTICA EM MODELO ANIMAL:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Tese apresentada Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal – Área de concentração: Fisiopatologia Animal.

Presidente Prudente, 26 de agosto de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Hermann Bremer Neto
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. Inês Cristina Giometti
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. Aline Duarte Ferreira
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. Giovana Rampazzo Teixeira
Universidade Estadual Paulista – UNESP
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. Diego Giulliano Destro Christofaro
Universidade Estadual Paulista – UNESP
Presidente Prudente - SP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, que me incentivou muito para chegar até aqui e meus amigos verdadeiros.

AGRADECIMENTOS

A aqueles que me deram a vida e oportunidade de estudar, meus amados pais, Maria Ilza Rodrigues Caetano e Eraldo dos Santos Caetano. À minha querida irmã Érica Rodrigues Caetano, pelo sentimento de amor de irmão e companheirismo.

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Hermann Bremer Neto, pela competência, inteligência, compreensão, paciência, orientação, excepcional bom humor que soube sempre usar nas horas tensas, à resiliência e principalmente por acreditar nos meus sonhos e objetivos, já me faz respeita-lo e ser grato por participar deste momento importante em minha vida profissional;

Ao Prof. Dr. Weber Gutemberg Alves de Oliveira pela colaboração técnica e científica e seu conhecimento intelectual, além das importantes considerações para a conclusão deste trabalho;

Ao Prof. Dr. Marcos Natal Rufino por aceitar colaborar e estar sempre disposto a compartilhar e auxiliar através do seu conhecimento científico;

Aos Professores. Dra. Inês Cristina Giometti, Dra. Aline Duarte Ferrerira, Dra. Giovana Rampazzo Teixeira, Dr. Diego Giulliano Destro Christofaro pela colaboração científica e aceite de ser membro da banca da minha defesa;

Aos colegas imprescindíveis para a elaboração deste trabalho, meus parceiros Ricardo Augusto, Adriano Messias, pelo companheirismo nesta batalha;

Aos meus amigos e colegas de incentivo, Wagner Caetano, Carlos Eduardo Assunção, que sempre estiveram na torcida por este momento;

À coordenação da pós-graduação e professores; e

A competente e eficaz Keid, que muito bem executa suas funções nesta instituição e que em determinado momento suas palavras foram determinantes para eu não desistir.

“A sabedoria é a meta da alma humana, mas a pessoa, à medida que em seus conhecimentos avança, vê o horizonte do desconhecido cada vez mais longe.”

Heráclito de Éfeso

RESUMO

Efeito da respiração espontânea e ventilação mecânica Invasiva na frequência de força tetânica e parâmetros Indicativos da disfunção diafragmática em modelo animal: revisão sistemática com meta-análise

Introdução: O suporte ventilatório é vital para pacientes em tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI), podem exigir o uso da respiração espontânea (RE) ou ventilação mecânica invasiva (VMI). A forma invasiva pode acarretar várias complicações, principalmente insuficiência muscular respiratória, devido à diminuição da força e resistência muscular inspiratória e atrofia muscular diafragmática. **Objetivo:** O objetivo foi investigar parâmetros diafragmáticos da intervenção RE, comparado com o controle VMI, em ratos como modelo animal. **Metodologia:** As buscas foram realizadas nas bases de dados: “PubMed”, “ScienceDirect”, “Web of Science”, “Biblioteca Virtual em Saúde - BVS”, e Google em março de 2021 e repetida em março de 2022, utilizando as palavras-chave “Respiration, artificial”; “rats”; “mice”. 12 artigos elegíveis foram incluídos nas meta-análises. **Resultados:** Os resultados demonstram diferença significativa ($p < 0,05$) da intervenção associada ao músculo diafragmático em parâmetros: frequência de força diafragmática (N/cm^2); área de secção transversal (μm^2) das fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b); força de contração (N/cm^2) e força tetânica (N/cm^2) os resultados revelaram diferença significativa ($p < 0,05$) no parâmetro força tetânica (N/cm^2). **Conclusão:** Conclui-se que RE atenua a perda da frequência de força diafragmática; área de secção transversal das fibras (I, IIa e IIx/b), força de contração e força tetânica diafragmática em ratos machos, como modelo experimental.

Palavras-chave: respiração artificial; diafragma; ratos; modelos animais; músculos respiratórios; ventilação mecânica.

ABSTRACT

Effect of spontaneous breathing and invasive mechanical ventilation on the frequency of tetanic force and parameters indicative of diaphragmatic dysfunction in an animal model: systematic review with meta-analysis

Introduction: Lung diseases and severe brain injuries may require the use of spontaneous breathing (SB) or invasive mechanical ventilation (IMV). The invasive form can lead to several complications, mainly respiratory muscle failure, due to decreased inspiratory muscle strength and resistance and diaphragmatic muscle atrophy. **Objective:** The objective was to investigate validated parameters on the effects of the SB intervention, compared with the VMI control, in rats as an animal model. **Methodology:** Searches were carried out in the following databases: "PubMed", "ScienceDirect", "Web of Science", "Virtual Health Library - BVS", and Google in March 2021 and repeated in March 2022. keywords "Respiration, artificial"; "rats"; "mice". 12 eligible articles were included in the meta-analyses. **Results:** The results demonstrate a significant difference ($p < 0.05$) of the intervention associated with the diaphragmatic muscle in parameters: frequency of diaphragmatic force (N/cm²); cross-sectional area (μm^2) of diaphragmatic fibers (I, IIa and IIx/b); contraction force (N/cm²) and tetanic force (N/cm²) the results revealed a significant difference ($p < 0.05$) in the tetanic force parameter (N/cm²). **Conclusion:** It is concluded that SB attenuates the loss of diaphragmatic force frequency; cross-sectional area of fibers (I, IIa and IIx/b), contraction force and diaphragmatic tetanic force in male rats, as an experimental model.

Keywords: artificial respiration; diaphragm; mice; animal models; respiratory muscles; mechanical ventilation.

SUMÁRIO

ARTIGO 1 - Efeito da respiração espontânea e ventilação mecânica invasiva na frequência de força tetânica e parâmetros indicativos da disfunção diafragmática em modelo animal: revisão sistemática com meta-análise.....	10
ARTIGO 2 - Análise dos efeitos da pressão de suporte ventilatório e ventilação mecânica invasiva em parâmetros indicativos da disfunção diafragmática em modelo animal: revisão sistemática com meta-análise.....	45
ANEXOS.....	67
ANEXO A- PARECER DO COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA INSTITUCIONAL (CAPI) - UNOESTE.....	68
ANEXO B- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA: ARTIGO 1 E 2.....	70

Artigo 1: Será submetido ao Research Society and Development- Factor Impact 1.78 – Qualis A3

Efeito da respiração espontânea e ventilação mecânica invasiva na frequência de força tetânica e parâmetros indicativos da disfunção diafragmática em modelo animal: revisão sistemática com meta-análise

Heliard Rodrigues dos Santos Caetano^a, Ana Clara de Cristofano Silva^a, Isabela Costa Yokoyama^a, Rogério Giuffrida^a, Adriano Messias de Souza^a, Hermann Bremer-Neto^a.

^a Departamento de Ciências Funcionais, Faculdade de Medicina, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: O suporte ventilatório é vital para pacientes em tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI), podem exigir o uso da respiração espontânea (RE) ou ventilação mecânica invasiva (VMI). A forma invasiva pode acarretar várias complicações, principalmente insuficiência muscular respiratória, devido à diminuição da força e resistência muscular inspiratória e atrofia muscular diafragmática. **Objetivo:** O objetivo foi investigar parâmetros diafragmáticos da intervenção RE, comparado com o controle VMI, em ratos como modelo animal. **Metodologia:** As buscas foram realizadas nas bases de dados: “PubMed”, “ScienceDirect”, “Web of Science”, “Biblioteca Virtual em Saúde - BVS”, e Google em março de 2021 e repetida em março de 2022, utilizando as palavras-chave “Respiration, artificial”; “rats”; “mice”. 12 artigos elegíveis foram incluídos nas meta-análises. **Resultados:** Os resultados demonstram diferença significativa ($p < 0,05$) da intervenção associada ao músculo diafragmático em parâmetros: frequência de força diafragmática (N/cm^2); área de secção transversal (μm^2) das fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b); força de contração (N/cm^2) e força tetânica (N/cm^2) os resultados revelaram diferença significativa ($p < 0,05$) no parâmetro força tetânica (N/cm^2). **Conclusão:** Conclui-se que RE atenua a perda da frequência de força diafragmática; área de secção transversal das fibras (I, IIa e IIx/b), força de contração e força tetânica diafragmática em ratos machos, como modelo experimental.

Palavras Chave: Respiração Artificial; Diafragma; Ratos; Modelos Animais; Músculos respiratórios; Ventilação Mecânica.

ABSTRACT

Effect of spontaneous breathing and invasive mechanical ventilation on the frequency of tetanic force and parameters indicative of diaphragmatic dysfunction in an animal model: systematic review with meta-analysis

Introduction: Lung diseases and severe brain injuries may require the use of spontaneous breathing (SB) or invasive mechanical ventilation (IMV). The invasive form can lead to several complications, mainly respiratory muscle failure, due to decreased inspiratory muscle strength and resistance and diaphragmatic muscle atrophy. **Objective:** The objective was to investigate validated parameters on the effects of the SB intervention, compared with the VMI control, in rats as an animal model. **Methodology:** Searches were carried out in the following databases: “PubMed”, “ScienceDirect”, “Web of Science”, “Virtual Health Library - BVS”, and Google in March 2021 and repeated in March 2022. keywords “Respiration, artificial”; “rats”; “mice”. 12 eligible articles were included in the meta-analyses. **Results:** The results demonstrate a significant difference ($p < 0.05$) of the intervention associated with the diaphragmatic muscle in parameters: frequency of diaphragmatic force (N/cm^2); cross-sectional area (μm^2) of diaphragmatic fibers (I, IIa and IIx/b); contraction force (N/cm^2) and tetanic force (N/cm^2) the results revealed a significant difference ($p < 0.05$) in the tetanic force parameter (N/cm^2). **Conclusion:** It is concluded that SB attenuates the loss of diaphragmatic force frequency; cross-sectional area of fibers (I, IIa and IIx/b), contraction force and diaphragmatic tetanic force in male rats, as an experimental model.

Keywords: Artificial Respiration; Diaphragm; Mice; Animal Models; Respiratory muscles; Mechanical ventilation.

1. INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica invasiva (VMI) é vital para pacientes em tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI) e seu benefício é geralmente aceito, no entanto, é uma intervenção invasiva, cara (Luo et al., 2020) e que pode acarretar recrutamento de tecido pulmonar atelectásico e redução da elastância pulmonar (Krishnakumar et al., 2021; Luo et al., 2020). Anualmente, em torno de 20 milhões de pessoas necessitam de admissão em UTI e são submetidos à VMI (Iwashita et al., 2018). Em ratos, estudos analisaram o impacto da VMI na função diafragmática em diferentes tempos e demonstraram que essa intervenção pode acarretar complicações respiratórias, como pneumonia, insuficiência e disfunção diafragmática (Luo et al., 2020; Peñuelas et al., 2019; Soták et al., 2021). Além disso, em ratos e camundongos, por períodos prolongados, a VMI pode desencadear maior dependência, além de causar problemas de insuficiência muscular respiratória, disfunção contrátil, diminuição da força e resistência muscular inspiratória, assim como atrofia das fibras musculares diafragmáticas (Eyenga et al., 2021; Wenzel et al., 2021).

A VMI apresenta parâmetros ventilatórios que podem induzir a potencialização do estresse oxidativo do diafragma, o que aumenta a atividade de 20Sproteassoma, Calpaina e Caspase-3; conseqüentemente, a área de secção transversal das fibras do musculo diafragma, além da redução da força muscular diafragmática (S.-P. Li et al., 2020; Moroz et al., 2019). Além disso, estudos desenvolvidos em ratas mostram que um dos efeitos da VMI é um processo de degradação proteica acelerada após 18 horas, assim apresentando atrofia do músculo respiratório (Bruells, Maes, et al., 2014; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020).

Fisiologicamente, na respiração espontânea (RE), a pressão nas vias aéreas diminui, e é uma técnica que pode resultar em uma redução bem-sucedida da pressão média das vias aéreas e redução do risco de ocorrer barotrauma pulmonar (Scharffenberg et al., 2021). A RE pode reduzir o dano neuromuscular diafragmático, auxiliar na redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar e melhorar a oxigenação (Yu & Pan, 2020). Porém, a RE sem monitoramento adequado pode desencadear lesão pulmonar e disfunção diafragmática. Assim, estudos observaram que modelos experimentais expostos há diferentes tempos (12, 18 e 24 horas), ratos e ratas, apresentaram diminuição da área de secção transversal das fibras diafragmáticas, tipos I, IIa e IIx/b e diminuição da força muscular diafragmática após indução da VMI (S.-P. Li et al., 2020; Moroz et al., 2019).

As duas intervenções apresentam resultados controversos e isso decorre do uso de diferentes suportes respiratórios e intensidades inadequadas da VMI e RE (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020; Luo et al., 2020; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006; L. Yang et al., 2002; M. Yang et al., 2013). Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar os efeitos da VMI e RE sobre parâmetros, frequência de força diafragmática, área de secção transversal das fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b), força de contração e força tetânica, do músculo diafragmático em ratos, como modelo experimental.

2. METODOLOGIA

A revisão sistemática para realização da meta-análise deste trabalho foi conduzida de acordo com as recomendações do CAMARADES (*Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies*) o protocolo foi registrado na plataforma SyRF (Preclinical Systematic Review & Meta-analysis Facility) (número 5698, <http://syrf.org.uk/protocols/>). As diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) foram seguidas para a apresentação dos resultados.

2.1. Estratégia de pesquisa

Os dados e artigos utilizados na revisão sistemática foram obtidos durante o mês de maio de 2021, e a estratégia de pesquisa foi repetida em março de 2022. As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas de dados científicos “Pub Med”, “ScienceDirect”, “Web of Science”, “Biblioteca Virtual em Saúde - BVS” e Google disponíveis na Internet. Para as buscas, foram utilizadas as palavras-chave força respiratória e respiração artificial, ratos que são aceitas como Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Estes termos foram utilizados em conjunto nos idiomas inglês e português. Para tornar as pesquisas mais abrangentes, nesta fase, todos os resultados obtidos foram analisados sem restrição de datas, idioma de publicação ou categoria, incluindo artigos completos, resumos e capítulos de livros.

Tabela 1. Descrição das estratégias de busca usadas na revisão sistemática.

Base de dados	Palavras-chave e estratégia
Pubmed	((("rats"[MeSH Terms] OR "rats"[All Fields] OR ("mice"[MeSH Terms] OR "mice"[All Fields])) AND ("Respiration, Artificial"[MeSH Terms] OR ("Artificial Respiration"[MeSH Terms] OR ("Artificial Respirations"[MeSH Terms] OR ("Respirations, Artificial"[MeSH Terms] OR ("Ventilation, Mechanical"[MeSH Terms] OR ("Mechanical Ventilations"[MeSH Terms] OR ("Ventilations, Mechanical"[MeSH Terms] OR ("Mechanical Ventilation"[MeSH Terms]
Science Direct	Respiration, Artificial; rats; mice
Web of Science	Respiration, Artificial OR Artificial Respiration OR Artificial Respirations OR Respirations, Artificial OR Ventilation, Mechanical OR Mechanical Ventilations Ventilations, Mechanical OR Mechanical Ventilation autistic disorder AND rats OR mice
Biblioteca Virtual em Saúde - BVS	Respiration, Artificial OR Artificial Respiration OR Artificial Respirations OR Respirations, Artificial OR Ventilation, Mechanical OR Mechanical Ventilations Ventilations, Mechanical OR Mechanical Ventilation AND rats OR mice

2.2. Critérios de inclusão e exclusão para seleção de estudos

Os trabalhos que continham as palavras-chave foram selecionados e analisados de maneira independente por dois pesquisadores do grupo (Caetano, H.R. de S. e Rufino, M.N), e em caso de discordância, um terceiro autor foi consultado (Bremer-Neto, H.). Registros duplicados e trabalhos que não estavam relacionados aos objetivos propostos foram manualmente excluídos após análise dos títulos e/ou resumos. Foram selecionados trabalhos completos que estudaram o seguinte P.I.C.O: (1) população: ratos machos anestesiados e traqueostomizados; (2) intervenção: respiração espontânea; (3) controle: ratos machos anestesiados, traqueostomizados e submetidos a ventilação mecânica invasiva; (4) desfechos: Frequência da força do diafragmático, área de secção transversal (AST) dos diferentes tipos de fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b), força tetânica e força contração (N/cm²). Ensaios clínicos em outras espécies, estudos-piloto, artigos de revisão e trabalhos que não abordaram o objetivo desta meta-análise foram excluídos.

2.3. Extração de dados

Os dados foram extraídos de forma independente por dois pesquisadores e em caso de discordância um terceiro foi consultado em cada um dos artigos incluídos: autor(s)/ano de publicação, método de indução, elemento utilizado, tempo de duração do experimento, espécie e número de animais utilizados e parâmetros analisados.

2.4. Parâmetros de interesse

Foram definidas como parâmetros de relevância primária para os objetivos desta meta-análise: Frequência de força diafragmática (N/cm^2), área de seção transversal (μm^2) das fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b), força tetânica (N/cm^2) e força de contração (N/cm^2). Foram considerados parâmetros secundários: PO_2 : Pressão arterial de oxigênio; PCO_2 : Pressão arterial de gás carbônico, pH: Potencial de hidrogênio; Activity; Níveis de p-AKT/AKT: proteína-quinase B; p-FoxO1/FoxO1: Forkhead box protein 01; TNF- α fator de necrose tumoral; IL-1 β interleucina, IL-6 interleucina; IGF-I: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; MyoD: proteína 1 de determinação de mioblastos; MAFbx: E3 ubiquitina ligases específicas do músculo; MURF-1: muscle RING-finger protein-1. IL-1 α : interleucina alfa; IL-2: interleucina; IL-4: interleucina, IL-10: interleucina. IFN- γ : Interferon-gama; Óxido Nítrico Sintase (eNOS); TPT: tempo de pico de tensão; 1/2 RT: tempo de relaxamento. Estes dados não foram meta-analisados.

2.5. Avaliação de qualidade

A qualidade metodológica dos estudos individuais foi avaliada por dois autores (Caetano, H. R. S. e Rufino, M.N.), de forma independente, com base no *Collaborative Approach to Meta-analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies checklists* (Macleod et al., 2015) e os Instrumentos de Avaliação de Risco de Viés e Outros Critérios Metodológicos de Estudos Animais Publicados (Krauth et al., 2013). Essas diretrizes avaliam a qualidade usando os seguintes critérios: (1) cálculo do tamanho da amostra; (2) alocação aleatória para tratamento; (3) condições de criação (por exemplo, programa de reprodução, ciclo claro/escuro, temperatura, tipo de alimento, acesso à água e enriquecimento ambiental); (4) avaliação cega dos resultados; (5) cumprimento das regulamentações de bem-estar animal; (6) divulgação de conflitos de interesse; e (7) publicação revisada por pares. A escala de qualidade varia de 0 a 7 pontos. Um terceiro revisor (Bremer-Neto, H.) resolveu as divergências entre os dois revisores.

2.6. Análise estatística

Procedeu-se a meta-análise de efeitos fixos e randômicos, para todas as variáveis, separadamente para cada momento. Para determinar a possível influência dos momentos sobre os resultados aferidos, as meta-análises foram conduzidas considerando-se os momentos como subgrupos independentes. Os modelos meta-analíticos foram descritos em forest-plots. Todas as análises foram conduzidas no Programa R com auxílio dos pacotes “meta” e “dmetar” (Harrer et al., 2021; Mathias Harrer et al., 2019).

2.7. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi baseada no Gráfico de Baujat (Baujat et al., 2002) onde no eixo x são inseridas as contribuições gerais de heterogeneidade de cada tamanho de efeito, e no eixo y a influência de cada tamanho de efeito no resultado agrupado. Tamanhos de efeito ou estudos com valores altos nos eixos x e y podem ser considerados casos influentes; tamanhos de efeito ou estudos com alta contribuição de heterogeneidade (eixo x) e baixa influência sobre os resultados gerais podem ser *outliers*, que devem ser estudados quanto à exclusão para reduzir a quantidade de heterogeneidade entre os estudos. Esta análise foi complementada com Forest Plots para a análise *Leave-One-Out*, onde se observa o tamanho do efeito e a heterogeneidade I^2 ao omitir um dos estudos a cada vez. O gráfico é utilizado para determinar quais estudos ou tamanhos de efeito afetam particularmente o tamanho do efeito global. Estas análises foram conduzidas com auxílio do programa R v. 4.1.0

e dos pacotes de expansão “meta” e “dmetar” (Harrell et al., 2015; Mathias Harrer et al., 2019). O script com os comandos utilizados nesta análise está compilado no final do artigo.

3. RESULTADOS

Ao todo foram encontrados 8130 artigos completos, resumos, artigos de revisão ou capítulos de livros que traziam as palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica. Destes, após triagem de títulos e resumos, 43 foram potencialmente escolhidos para avaliação posterior, e após avaliação completa dos trabalhos, 12 estudos experimentais (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006; L. Yang et al., 2002; M. Yang et al., 2013) preencheram os critérios de inclusão (Figura 1).

3.1 Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos estudaram os efeitos do VMI e RE controle e intervenção em tempos diferentes: 12 horas (Breuer et al., 2015; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020), 18 horas (M. Yang et al., 2013), 24 horas (Agten et al., 2011; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006) e 96 horas (L. Yang et al., 2002). A duração dos estudos incluídos nas meta-análises de 12 horas utilizou um total de 43 animais (ratos), de 18 horas foram 14 animais, 24 horas utilizaram 118 animais (ratos) e 96 horas utilizou um total de 9 animais (ratos) divididos entre grupos VMI e RE. Os trabalhos incluídos foram publicados entre os anos de 2003 e 2020. Nove estudos descreveram a randomização (Agten et al., 2011; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Le Dinh et al., 2018; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006; Zhou et al., 2013), e três estudos não eram randomizados (Breuer et al., 2015; S.-P. Li et al., 2020; L. Yang et al., 2002).

3.2 Efeitos da VMI e RE nos parâmetros primários

Os resultados dos parâmetros primários da frequência de força diafragmática (N/cm^2), área de secção transversal (μm^2) das fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b), força tetânica (N/cm^2) e força de contração (N/cm^2) foram eleitos para serem analisados nesta meta-análise e foram expressos com clareza, de tal forma que permitiram extrair com segurança os valores para serem meta-analisados. O resumo das características dos estudos é apresentado na (Tabela 2 e 3).

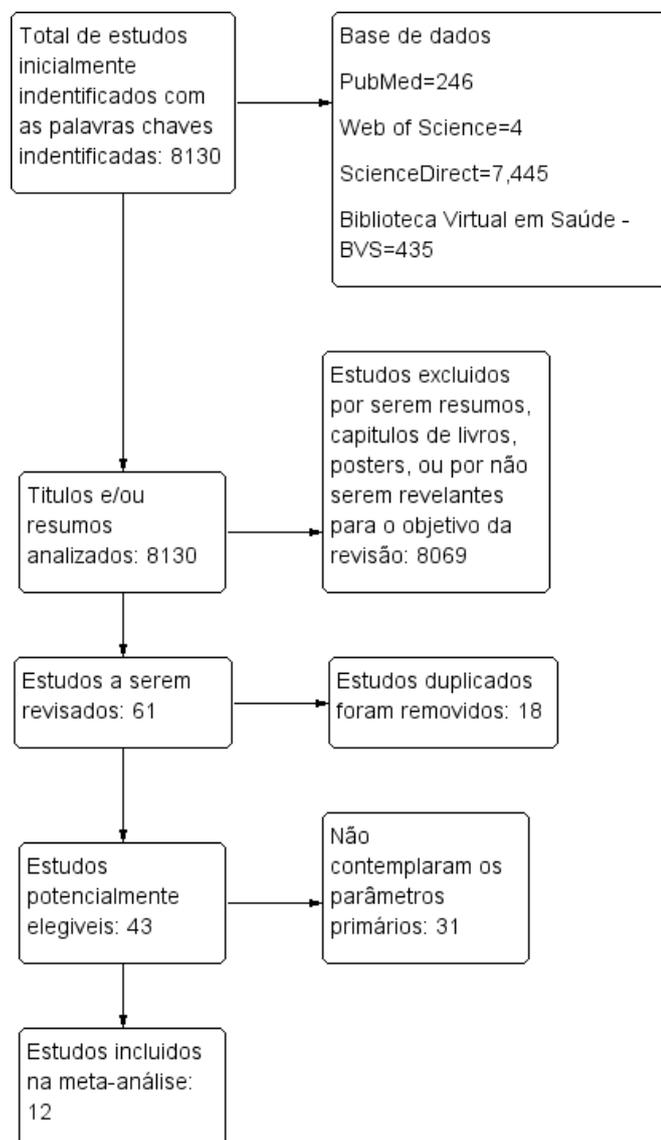


Figura 1. Fluxograma do PRISMA mostrando as etapas do processo de seleção da literatura e motivos de exclusão.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na meta-análise.

continua

Autor e ano de publicação	Espécie	Intervenção	Tempo	Número repetições	Randomização	Avaliações cegas	Grupo Controle	Tecido analisado	Parâmetros Analisados¹
Breuer, et al. (2015)	Ratos Machos	ATRE	12 hrs	RE (n =8) VMI (n =8)	Não	Não	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); AST fibras do tipo I, IIa e IIx/b (um²); Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); Peroxidação lipídica diafragmática; Oxidação proteica diafragmática; Atividade Calpaina-1 diafragmática; Caspase-3 diafragmático; p-Akt/Akt ¹¹ diafragmático; p-FoxO1/FoxO1 diafragmático.
Li, et al. (2020)	Ratos Machos	ATRE	12 hrs	RE (n =6) VMI (n =5)	Não	Sim	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática do diafragmática (N/cm²); AST fibras do tipo I e II (um²); Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); células sanguíneas (eritrócitos, hemoglobina, neutrófilos, linfócitos); Indicadores de oxidante e antioxidante no diafragma [(Peroxidação lipídica diafragmática; immunoblots de 4-hidroxinonenal (4-HNE); immunoblots de fator-1α induzido por hipóxia (HIF-1α); catalase; Superóxido dismutase (SOD1/2); gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GADPH)]; 20S proteassoma e indicadores de autofagia no diafragma: [(p-Akt/Akt; Murf-1; Atrogin-1)].
Le Dinh et al. (2018)	Ratos Machos	ATRE	12 hrs	RE (n =8) VMI (n =8)	Sim	Não	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); AST fibras do tipo I, IIa e IIx/b(um²); Força tetânica; Força de contração diafragmática (N/cm²); Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); TNF-α diafragmático e plasmático; IL-1β diafragmático e plasmático; IL-6 diafragmático e plasmático.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na meta-análise.

continuação

Autor e ano de publicação	Espécie	Intervenção	Tempo	Número repetições	Randomização	Avaliações cegas	Grupo Controle	Tecido analisado	Parâmetros Analisados¹
Yang et al. (2013)	Ratos Machos	ATRE	18 hrs	RE (n =7) VMI (n =7)	Sim	Não	VMI	Diafragma	Frequência de força do diafragmática (N/cm²); Força de contração diafragmática; Força Tetânica diafragmática (N/cm²); Real-Time RT-PCR; IGF-I; MuRF1; MAFbx.
Agten, et al. (2011)	Ratos Machos	ATRE	24 hrs	RE (n =8) VMI (n =8)	Sim	Não	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); Força tetânica; Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); Atividade Calpaina-1 diafragmática; Caspase-3 diafragmática; Oxidação proteica diafragmática; 20S proteassoma e indicadores de autofagia no diafragma; Peso corporal;
Gayán-Ramirez et al. (2003)	Ratos Machos	ATRE	24 hrs	RE (n =9) VMI (n =12)	Sim	Não	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática; AST fibras do tipo I, IIa e IIx/b (um²); Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); Pressão arterial; Eletrólitos séricos (sódio, potássio, cálcio, fosfato); Proteína total dos músculos; Peso corporal; Creatinina sérica; IGF-I muscular.
Gayán-Ramirez et al. (2005)	Ratos Machos	ATRE	24 hrs	RE (n =5) VMI (n =7)	Sim	Não	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); AST fibras do tipo I, IIa e IIx/b(um²); Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); Pressão arterial; Peso Corporal; Níveis proteicos de MyoD muscular e Miogenina muscular.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na meta-análise.

continuação

Autor e ano de publicação	Espécie	Intervenção	Tempo	Número repetições	Randomização	Avaliações cegas	Grupo Controle	Tecido analisado	Parâmetros Analisados¹
Testelmans et al. (2006)	Ratos Machos	ATRE	24 hrs	RE (n =8) VMI (n =8)	Sim	Não	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); AST fibras do tipo I, IIa e IIx/b (um²); Força tetânica; Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); Peso corporal; Pressão arterial; IGF-I muscular; MAFbx; Murf-1; Peroxidação lipídica muscular.
Maes et al. (2008)	Ratos Machos	ATRE	24 hrs	RE (n =7) VMI (n =10)	Sim	Não	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); AST fibras do tipo I, IIa e IIx/b(um²); Força tetânica; Força de contração diafragmática (N/cm²); Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); IL-1α; IL-1β; IL-2; IL-4; IL-10; TNF-α and IFN-γ; MyoD; Myogenin, Peroxidação lipídica; eNOS diafragmática; TPT; 1/2 RT, atividade Calpaina diafragmática.
Bruells et al. (2014)	Ratos Machos	ATRE	24 hrs	RE (n =8) VMI (n =8)	Sim	Não	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); AST fibras do tipo I, IIa e IIx/b(um²); Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); Atividade calpaína; Caspase-3 diafragmático; Oxidação proteica diafragmático; Peroxidação lipídica diafragmático; Níveis de Akt; FoxO-1 diafragmático.
Moroz et al. (2019)	Ratos Machos	ATRE	24 hrs	RE (n =10) VMI (n =10)	Sim	Sim	VMI	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); Força de contração do diafragma (N/cm²); Força tetânica; Carbonilação de proteínas do diafragma; Autofagia; MuRF1; Atrogin-1; Níveis de Akt; Expressões de fatores de transcrição Fox 1 e Fox 3 diafragmático.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na meta-análise.

conclusão

Autor e ano de publicação	Espécie	Intervenção	Tempo	Número repetições	Randomização	Avaliações cegas	Grupo Controle	Tecido analisado	Parâmetros Analisados¹
Yang et al. (2002)	Ratos Machos	ATRE	96 hrs	RE (n =4) VMI (n =5)	Não	Não	VMI	Diafragma	AST fibras do tipo I e IIa (um²); Força tetânica; Força de contração diafragmática; Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH).

Parâmetros primários estão descritos em negrito; Ratos (*Rattus norvegicus albinos*); VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; hrs: horas; RE: Respiração Espontânea; ATRE: Anestesiados, Traqueostomizados, Respiração Espontânea. AST: Área de secção transversal (análise histológica das fibras do Tipo I, Tipo IIa e IIx/b); PO₂: Pressão arterial de oxigênio; PCO₂: Pressão arterial de gás carbônico, pH: Potencial de hidrogênio; Activity; Níveis de p-AKT/AKT: proteína-quinase B; p-FoxO1/FoxO1: Forkhead box protein 01; TNF- α fator de necrose tumoral; IL-1 β interleucina, IL-6 interleucina; IGF-I: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; MyoD: proteína 1 de determinação de mioblastos; MAFbx: E3 ubiquitina ligases específicas do músculo; MURF-1: muscle RING-finger protein-1. IL-1 α : interleucina alfa; IL-2: interleucina; IL-4: interleucina, IL-10: interleucina. IFN- γ : Interferon-gama; Óxido Nítrico Sintase (eNOS); TPT: tempo de pico de tensão; 1/2 RT: tempo de relaxamento

Tabela 3. Parâmetros primários validados em cada estudo.

Autor e ano	Frequência de força diafragmática (N/cm²)	Força de contração (N/cm²)	Força Tetânica (N/cm²)	AST fibras do tipo I, IIa e IIx/b (um²)
Breuer et al. (2015)	X			X
Li, et al. (2020)	X			X
Le Dinh et al. (2018)	X	X	X	X
Yang et al. (2013)	X	X	X	
Agten, et al. (2011)	X	X	X	
Gayán-Ramírez et al. (2003)	X			X
Gayán-Ramírez et al. (2005)	X			X
Testelmans et al. (2006)	X		X	X
Maes et al. (2008)	X	X	X	X
Bruells et al. (2014)	X			X
Moroz et al. (2019)	X	X	X	
Yang et al. (2002)		X	X	X

AST: Área de secção transversal (análise histológica das fibras do Tipo I, Tipo IIa e IIx/b); um²: micra; N/cm²: newtons por centímetro quadrado.

A meta-análise dos resultados relativos da frequência de força diafragmática, no protocolo de 12, 18 e 24 horas, revelaram diferença significativa entre os resultados do grupo RE e VMI ($p=0,0094$, $p<0,05$, $p>0,001$, respectivamente). Quando integramos os resultados dos subgrupos dos estudos dos protocolos de 12, 18 e 24 horas, o resultado revelou que a frequência de força diafragmática no grupo submetido ao tratamento intervenção foi significativamente favorável ao grupo RE ($p<0,0001$), quando comparado com o grupo VMI (Figura 2).

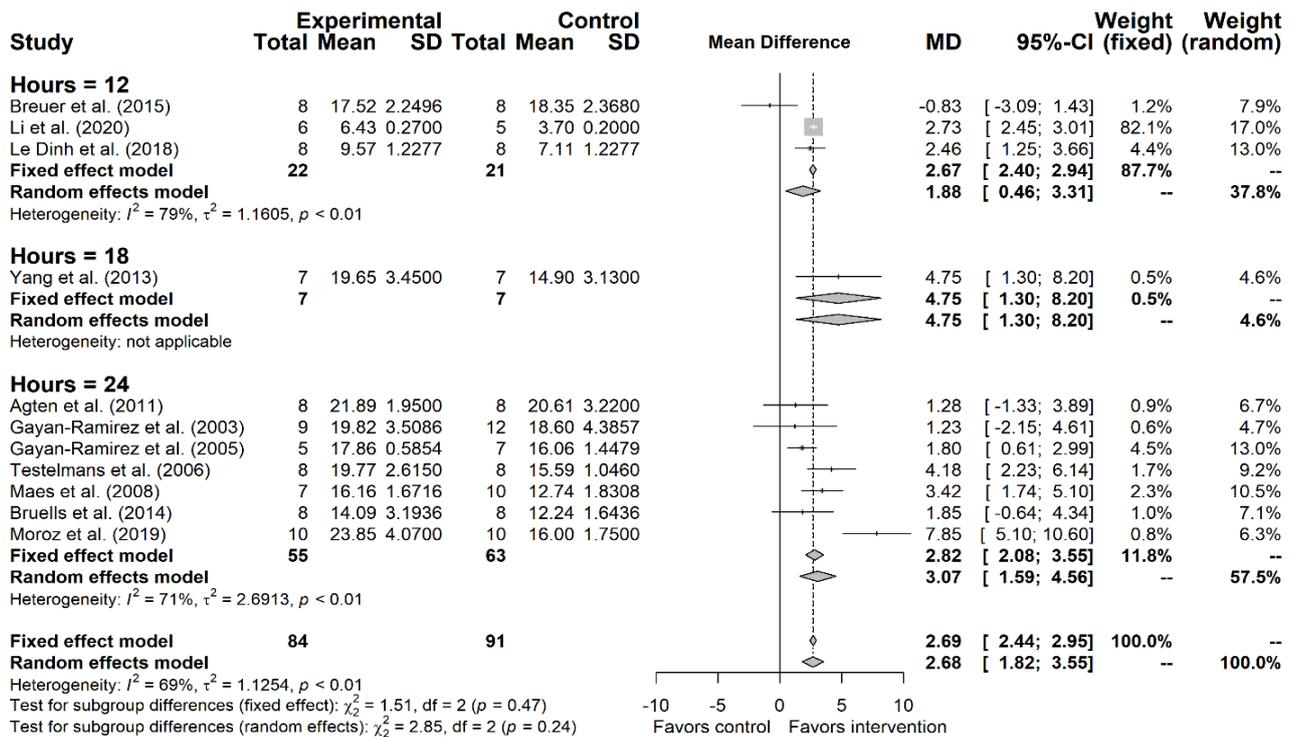


Fig. 2. Florest Plot da meta-análise da frequência de força diafragmática, nos grupos VMI e RE, nos protocolos de 12, 18 e 24 horas e no efeito geral dos resultados meta-analisados.

As meta-análises dos dados da AST das fibras do tipo I do diafragma, protocolos 12 e 24 horas revelaram que os resultados foram favoráveis ao grupo intervenção ($p < 0,0001$) e aos protocolos de 96 horas, o resultado revelou não apresentar diferença significativa ($p > 0,05$). Quando integramos os resultados dos subgrupos das fibras do tipo I diafragmática nos tempos 12, 24 e 96 horas, o resultado da meta-análise revelou que a AST do grupo RE foi favorável quando comparado ao grupo VMI ($p < 0,0001$) (Figura 3).

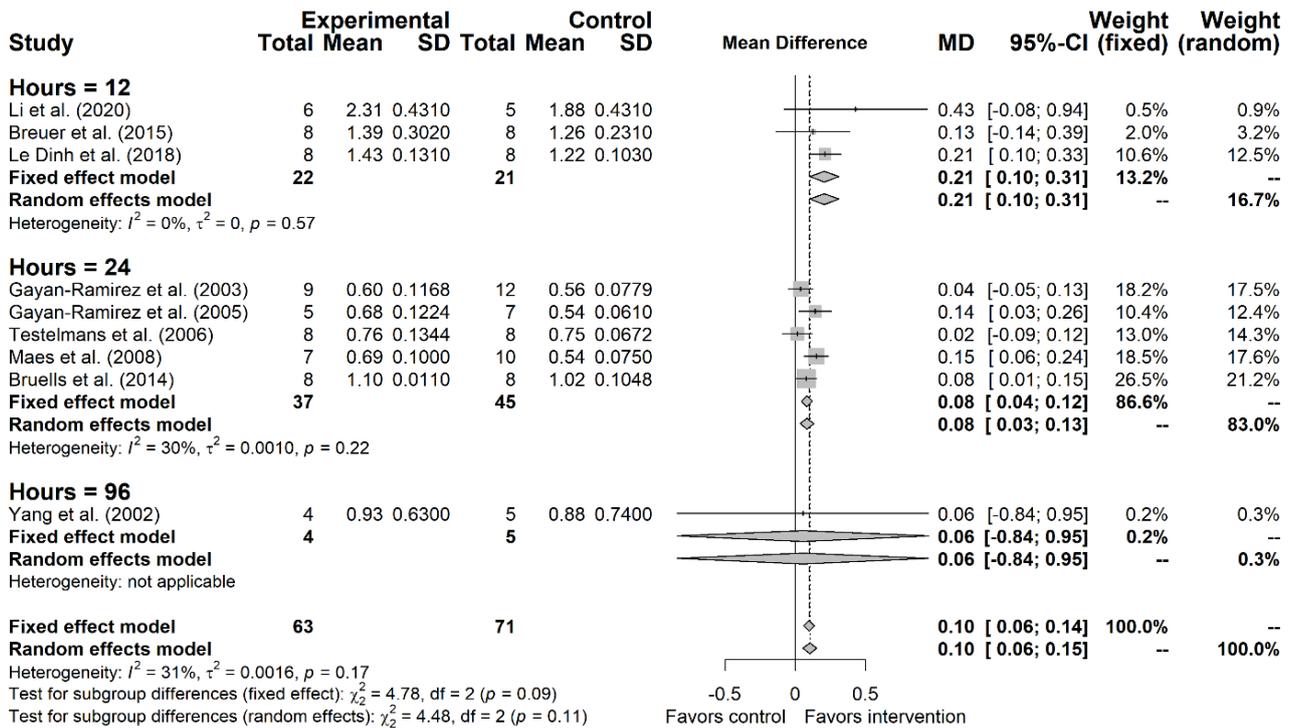


Fig. 3. Florest Plot da meta-análise das AST das fibras do tipo I diafragmático nos grupos VMI e RE, no protocolo de 12, 24 e 96 horas e no efeito geral dos resultados meta-analisados.

Na meta-análise dos resultados relativos à AST das fibras do tipo IIa do diafragma de 12 horas, foi observado aumento da AST nos ratos no grupo RE, não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$ respectivamente) em comparação com o grupo VMI e as 24 horas o resultado revelou apresentar diferença significativa ($p < 0,03$). Os resultados dos subgrupos das fibras do tipo IIa diafragmático nos tempos 12, 24 e 96 horas, a meta-análise revelou que AST do grupo RE foi maior do que o grupo VMI ($p < 0,03$) não apresentando diferença significativa (Figura 4).

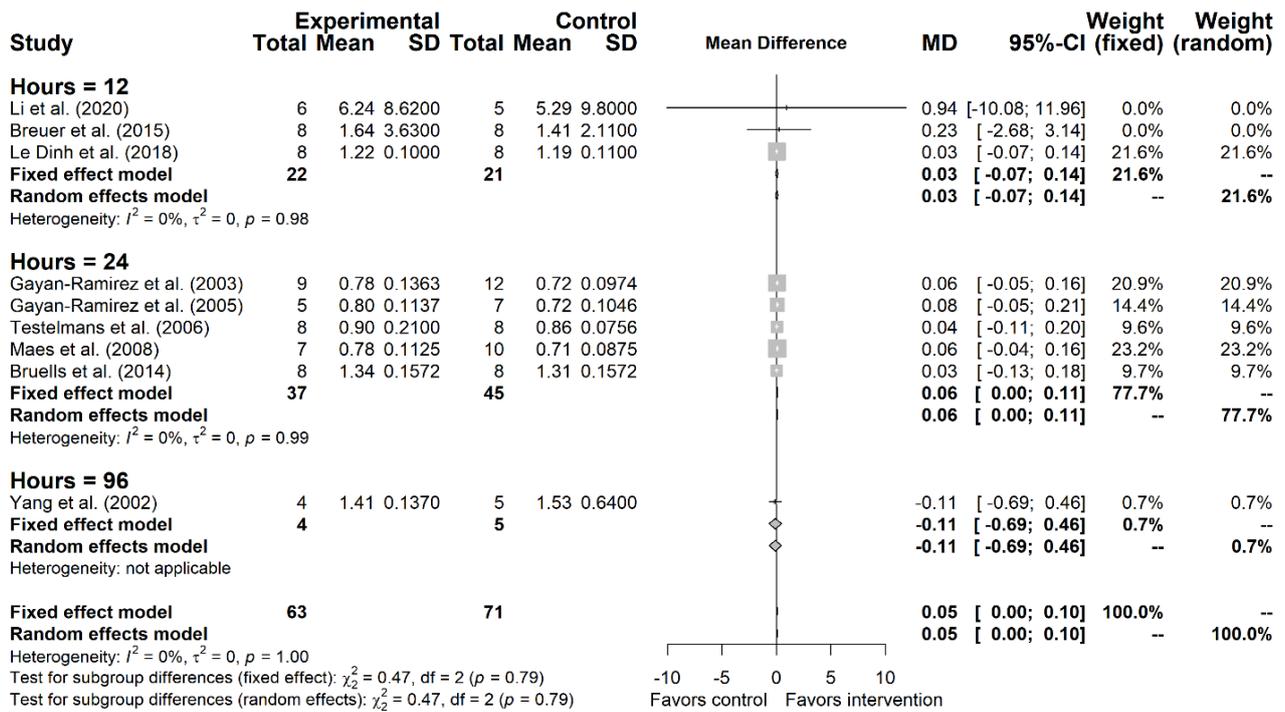


Fig. 4. Florest Plot da meta-análise das AST das fibras do tipo IIa do Diafragmático nos grupos VMI e RE, nos subgrupos nos protocolos de 12, 24 e 96 horas e no efeito geral dos resultados meta-analisados.

A meta-análise dos resultados da análise das AST da fibra do tipo IIb diafragmática de 12 horas não teve diferença entre os grupos RE e VMI ($p > 0,05$). Após 24 horas, o resultado foi favorável a intervenção ($p = 0,002$). O resultado do efeito geral dos subgrupos dos dados das fibras do tipo IIb diafragmático nos tempos 12 e 24 horas demonstrou diferença significativa favorável ao grupo RE comparado a VMI ($p < 0,0001$) (Figura 5).

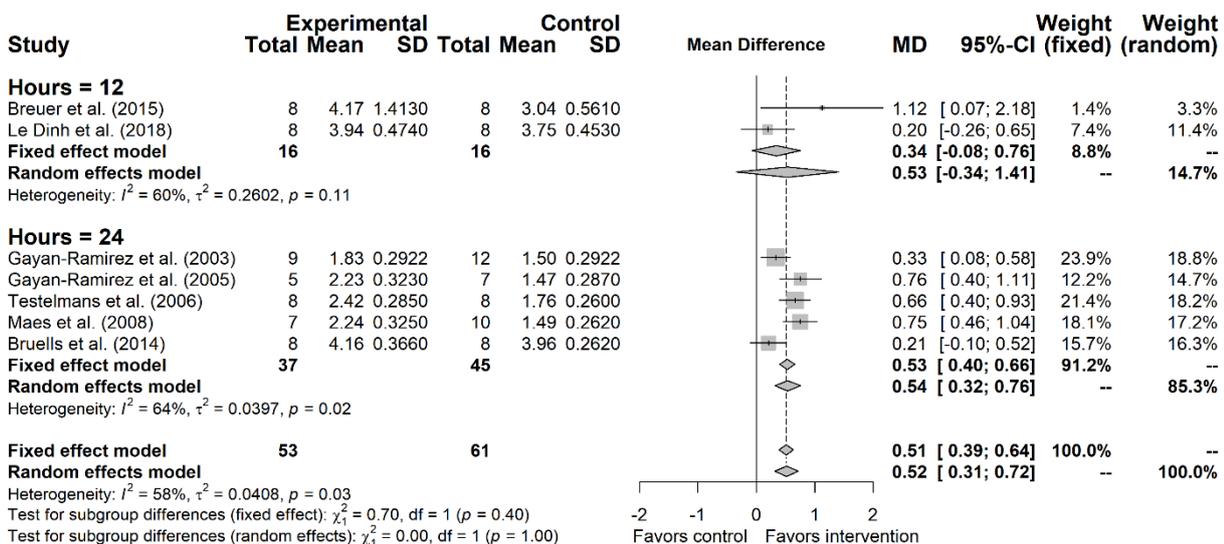


Fig. 5. Florest Plot da meta-análise das AST das fibras do tipo IIx/b do diafragmático nos grupos VMI e RE, nos subgrupos dos protocolos de 12 e 24 horas e no efeito geral dos resultados meta-analisados.

O comportamento da força tetânica nos tempos de 24 horas, revelou que os resultados foram favoráveis à RE em relação a VMI ($p = 0,0001$, respectivamente). Quando integramos os resultados dos subgrupos da força tetânica

diafragmática nos tempos 12, 18, 24 e 96 horas, o resultado da meta-análise do efeito geral revelou diferença significativa ($p=0,0001$) favorável ao grupo RE comparado VMI (Figura 6).

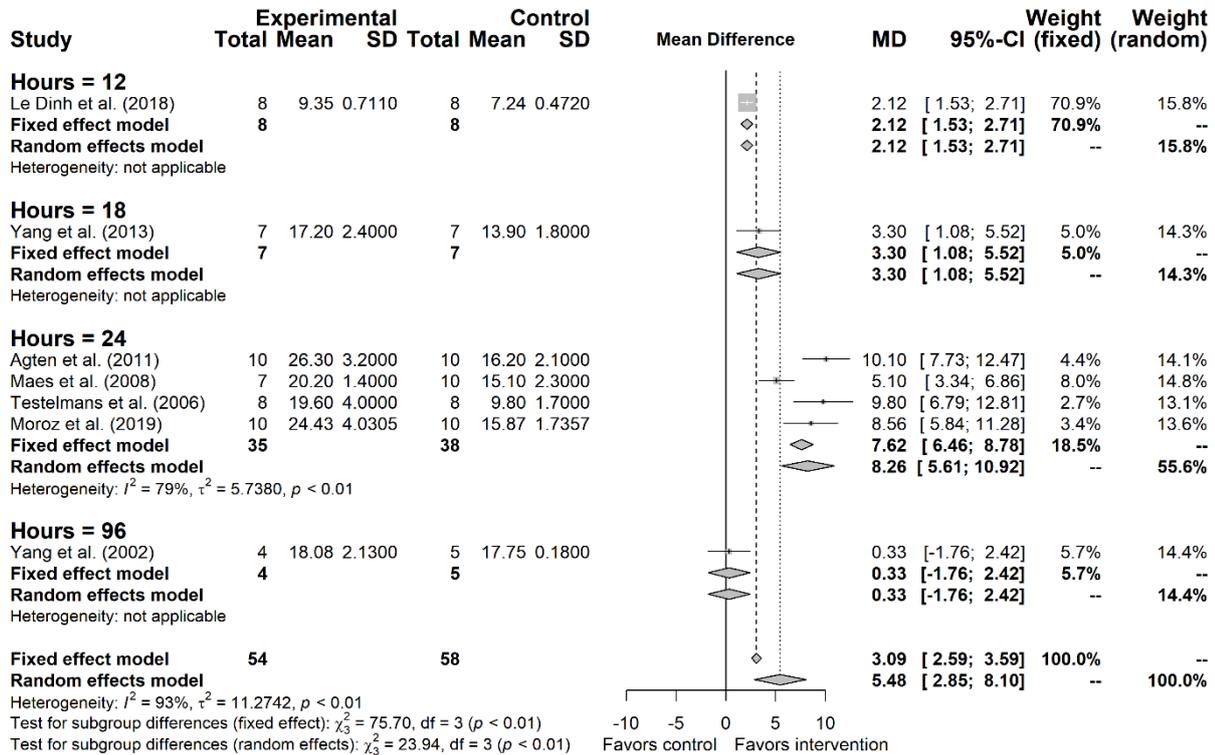


Fig. 6. Florest Plot da meta-análise da força tetânica do músculo Diafragmático nos grupos VMI e RE, no protocolo de 12, 18, 24 e 96 e no efeito geral dos resultados meta-analisados.

A meta-análise dos resultados da análise da força de contração diafragmática no tempo de 12 horas não demonstrou diferença significativa entre os grupos VMI e RE ($p>0,05$). Nos tempos de 18 e 24 horas, os resultados revelaram serem favoráveis a RE ($p<0,05$ e $P=0,0156$, respectivamente). Quando integramos os resultados dos subgrupos da força de contração diafragmática nos tempos 12, 18, 24 e 96 horas, o resultado da meta-análise revelou ser significativo favorável a RE ($p=0.0145$) (Figura 7).

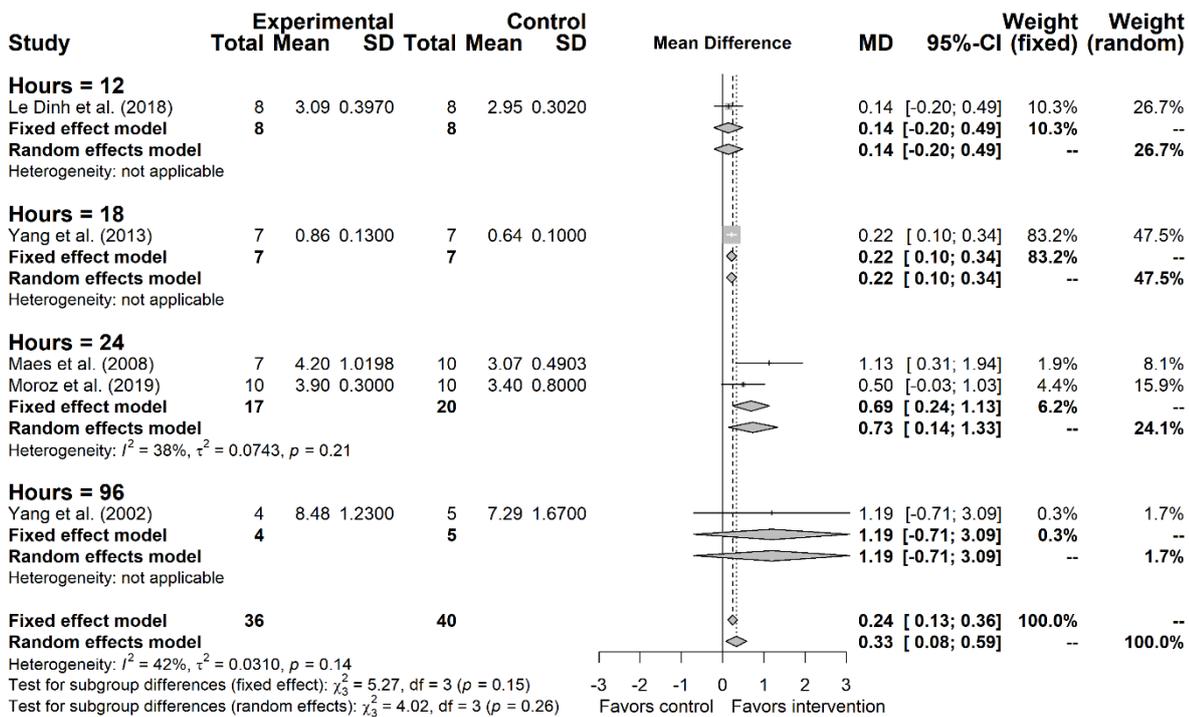


Fig. 7. Florest Plot da meta-análise da força de contração do músculo Diafragmático nos grupos VMI e RE, no protocolo de 12, 18 e 24 e no efeito geral dos resultados meta-analisados.

3.3 Efeitos da ventilação mecânica e respiração espontânea sobre os parâmetros secundários

Outros parâmetros foram considerados secundários e estão descritos nas Tabelas 4 e 5. Parâmetros gasométricos PCO_2 e pH observou que o grupo intervenção diferiu estatisticamente ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (Agten et al., 2011; Maes et al., 2008) e aos demais grupos não revelaram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020; Luo et al., 2020; Maes et al., 2008; Testelmans et al., 2006; L. Yang et al., 2002). Três estudos avaliaram os níveis de mRNA de IGF-1 diafragmático. Um dos estudos os resultados não revelaram diferença estatística no grupo intervenção comparado controle (Testelmans et al., 2006), dois estudos observaram diferença estatisticamente significativa no grupo intervenção comparado controle (Gayan-Ramirez et al., 2003; M. Yang et al., 2013). Os níveis de expressão de proteínas MyoD e Myogenia diafragmáticas foram estudados em dois estudos observaram diferença significativo ($p < 0,05$) para grupo intervenção quando comparado grupo controle (Gayan-Ramirez et al., 2005; Maes et al., 2008).

Dois estudos revelaram que mRNA de MURF-1, MAFbx diafragmática do grupo intervenção diferiu estatisticamente ($p < 0,05$) em comparação com o grupo controle (Testelmans et al., 2006; M. Yang et al., 2013). Em outro estudo foi observado que atividade 20S Proteasoma diafragmática do grupo intervenção foi significativamente diferente ($p < 0,05$) em comparação ao grupo controle (Agten et al., 2011). A concentração de citocina plasmática interleucina um alfa ($IL-1\alpha$), interleucina um beta ($IL-1\beta$), interleucina dois ($IL-2$), interleucina quatro ($IL-4$), interleucina dez ($IL-10$), Fator de necrose tumoral ($TNF-\alpha$) e Interferon-gama ($IFN-\gamma$), fator de necrose tumoral ($TNF-\alpha$) não apresentou diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo controle e Intervenção (Le Dinh et al., 2018). Apenas

um estudo descreveu os resultados plasmáticos da IL-6, IL-1 β , TNF- α e não observaram diferença significativa ($p>0,05$) (Maes et al., 2008).

A VMI aumentou a oxidação de proteínas diafragmática resultou em diferença significativa ($p<0,05$) comparado ao grupo Intervenção (Maes et al., 2008). Além disso, outros estudos revelaram que a oxidação de proteínas diafragmática não diferiram entre os grupos intervenção e controle (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014), assim como os níveis de proteína diafragmática de óxido nítrico sintase (eNOS) não diferiram entre os grupos intervenção e controle (Maes et al., 2008). Quatro artigos revelaram que a atividade da calpaína diafragmática, foi maior no grupo controle apresentando diferença significativa ($p<0,05$), quando comparada a intervenção (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Maes et al., 2008).

A atividade no músculo diafragmático da caspase-3 foi avaliada por três estudos, (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015) verificou que atividade no músculo diafragmático da caspase-3 é menor no grupo Intervenção apresentado diferença estatística ($P<0,05$) comparado ao grupo o controle. Sendo que em outro estudo demonstrou não existir diferença estatística entre o grupo controle e intervenção (Bruells, Maes, et al., 2014). No estudo realizado por (Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014) a concentração no músculo diafragmático da proteína de Akt fosforilada/desfosforilada como indicador de ativação de Akt não apresentou diferença significativa entre os grupos controle e intervenção, assim como a proporção de FoxO-1 fosforilado e desfosforilado diafragmático em ratos como modelo experimental (FoxO-1).

Tabela 4. Tabela de parâmetros secundários avaliados.

Autor e ano	Parâmetros avaliados						
	Gasometria	MAFbx	IGF-I	MyoD	Myogenin	MURF-1	20S Proteasome
Breuer, et al. (2015)	X						
Li, et al. (2020)	X					X	X
Le Dinh et al. (2018)	X						
Yang et al. (2013)	X	X	X			X	
Agten, et al. (2011)	X					X	X
Gayán-Ramirez et al. (2003)	X		X				
Gayán-Ramirez et al. (2005)	X			X	X		
Testelmans et al. (2006)	X	X	X			X	
Maes et al. (2008)	X			X	X		
Bruells et al. (2014)	X						
Moroz et al. (2019)	X					X	
Yang et al. (2002)	X						

IGF-I: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; MyoD: Determinação de proteína 1 de mioblastos; MURF-1: muscle RING-finger protein-1; MAFbx: atrofia muscular F-box.

Tabela 5. Tabela de parâmetros secundários avaliados.

Autor e ano	Parâmetros avaliados					
	Interleucinas	Oxidação de Proteína	Calpaina-1	Caspase-3	p-AKT/AKT	p-FoxO1/FoxO1
Breuer, et al. (2015)		X	X	X	X	X
Li, et al. (2020)						
Le Dinh et al. (2018)	X				X	
Yang et al. (2013)						
Agten, et al. (2011)		X	X	X	X	
Gayán-Ramirez et al. (2003)						
Gayán-Ramirez et al. (2005)						
Testelmans et al. (2006)						
Maes et al. (2008)	X		X			
Bruells et al. (2014)		X	X	X	X	X
Moroz et al. (2019)					X	
Yang et al. (2002)						

Níveis de p-AKT/AKT: proteína-quinase B; p-FoxO1/FoxO1: A proteína de caixa de garfo O1; IFN- γ : Interferon-gama; eNOS: Óxido Nítrico Sintase; Calpain-1: atividade calpaina; Interleucina: IL-1 β : interleucina, IL-6: interleucina; TNF- α : fator de necrose tumoral; IL-1 β : interleucina, IL-6: interleucina; IL-1 α : interleucina alfa; IL-2: interleucina; IL-4: interleucina, IL-10: interleucina.

3.4 Análise de sensibilidade

Os gráficos de Baujat evidenciaram que o resultado do estudo de (S.-P. Li et al., 2020) influenciou substancialmente a heterogeneidade para “Frequência da força do diafragmática 12 horas”, (Le Dinh et al., 2018), influenciou substancialmente a heterogeneidade para a “área de secção transversal das fibras tipo I e IIa diafragmática 12 horas”. Para as variáveis “Frequência da força do diafragmática 24 horas”, “área de secção transversal das fibras diafragmáticas tipo I, IIa e IIb 24 horas” e “força tetânica diafragmática 24 horas” (Gayan-Ramirez et al., 2005). Estudo proposto (Bruells, Maes, et al., 2014) influenciou na heterogeneidade para “área de secção transversal das fibras diafragmáticas tipo IIb 24 horas”. Já (M. Yang et al., 2013) influenciou na heterogeneidade para “força de contração diafragmática 24 horas”. No entanto, considerando o baixo número de artigos científicos selecionados para o estudo, optou-se por mantê-los nas análises (Figuras 8, 9, 10 e 11).

3.5 Qualidade dos estudos e risco de viés

O risco de viés para todos os 12 estudos é mostrado na Tabela 3. Todos estudos receberam uma pontuação de qualidade igual ou superior a 4 (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006; L. Yang et al., 2002; M. Yang et al., 2013), O escore de qualidade mais baixo foi 4 (Breuer et al., 2015; S.-P. Li et al., 2020), e o escore de qualidade mais alto foi 6 (Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019). Todos os estudos descreveram o cálculo do tamanho da amostra (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006; L. Yang et al., 2002; M. Yang et al., 2013), dois estudos utilizou cegamento na avaliação dos resultados (S.-P. Li et al., 2020; Moroz et al., 2019). Nove estudos mencionaram a alocação aleatória dos ratos em grupos (Agten et al., 2011; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Le Dinh et al., 2018; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006; M. Yang et al., 2013) e todos os estudos mencionaram as condições em que os ratos foram criados e explicaram sua conformidade com os regulamentos de bem-estar animal (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006; L. Yang et al., 2002; M. Yang et al., 2013). Todos os estudos declararam possíveis conflitos de interesse (Tabela 6).

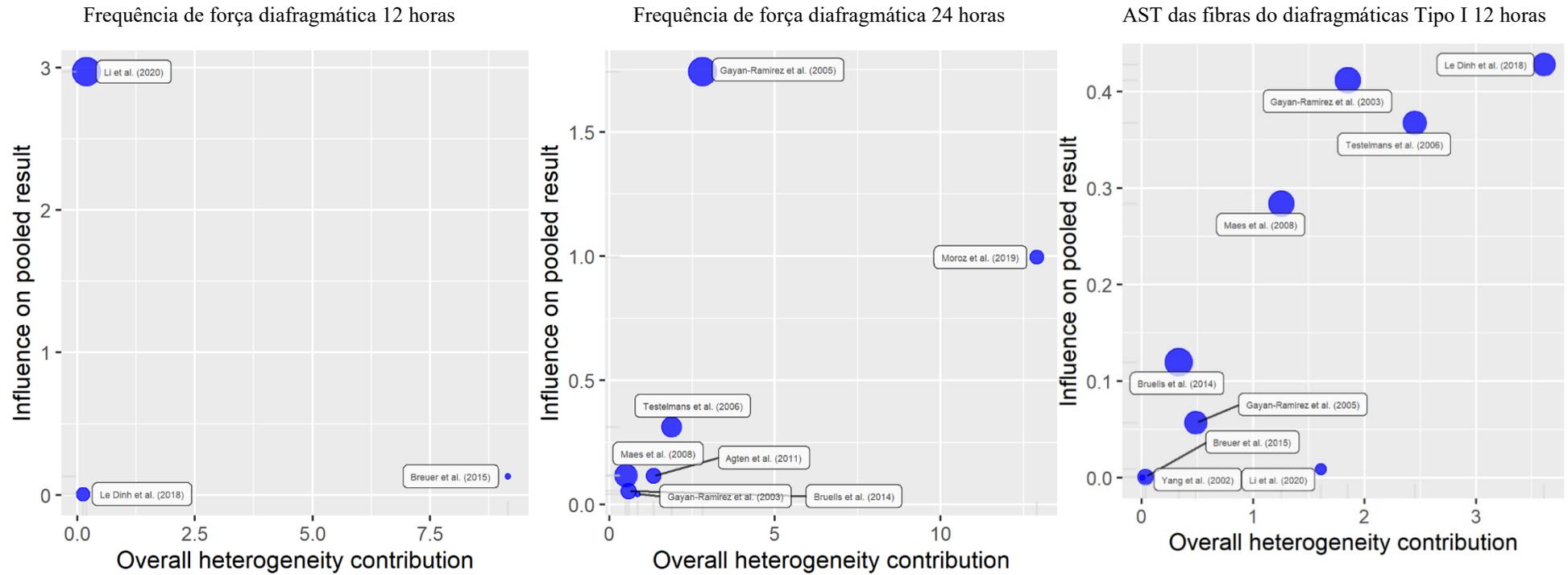


Fig. 8. Gráficos de Baujat: a contribuição dos estudos para a heterogeneidade de cada parâmetro meta-analisado: Frequência de força diafragmática 12 e 24 horas, área de secção transversal das fibras do diafragmáticas Tipo I, 12 horas.

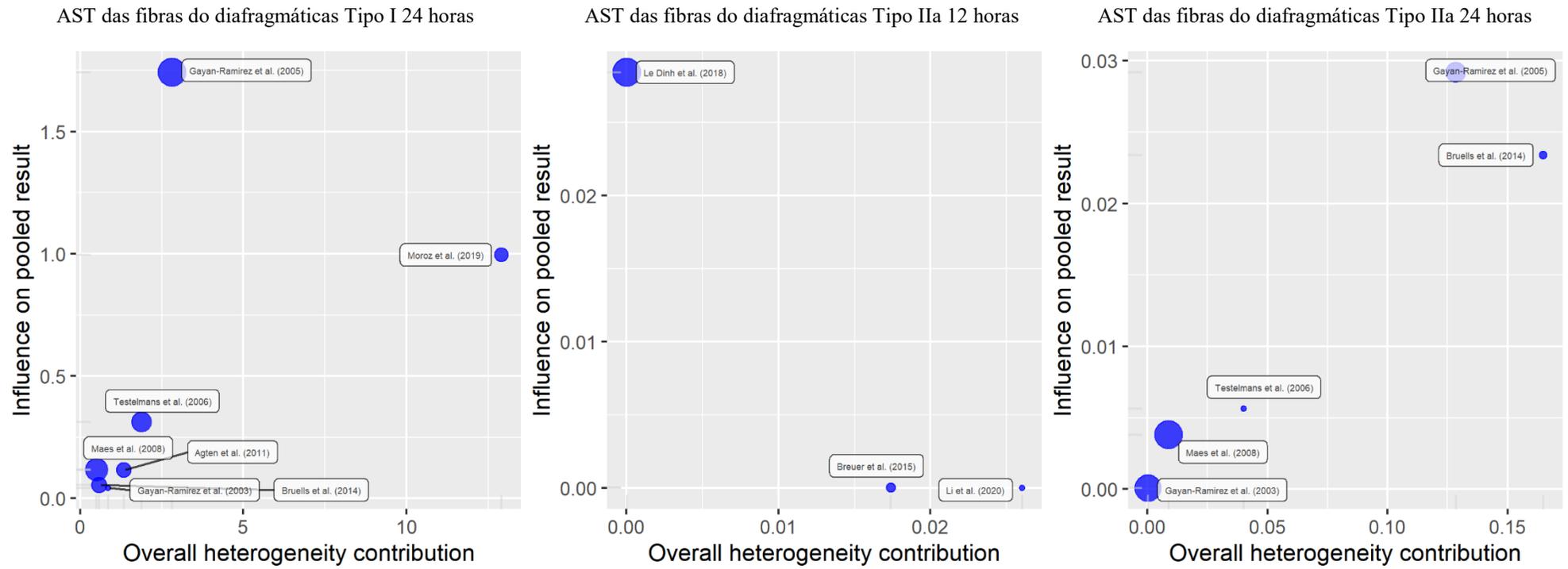


Fig. 9. Gráficos de Baujat: a contribuição dos estudos para a heterogeneidade de cada parâmetro meta-analisado: área de secção transversal das fibras do diafragmáticas Tipo I 24 horas, Tipo IIa 12 e 24 horas.

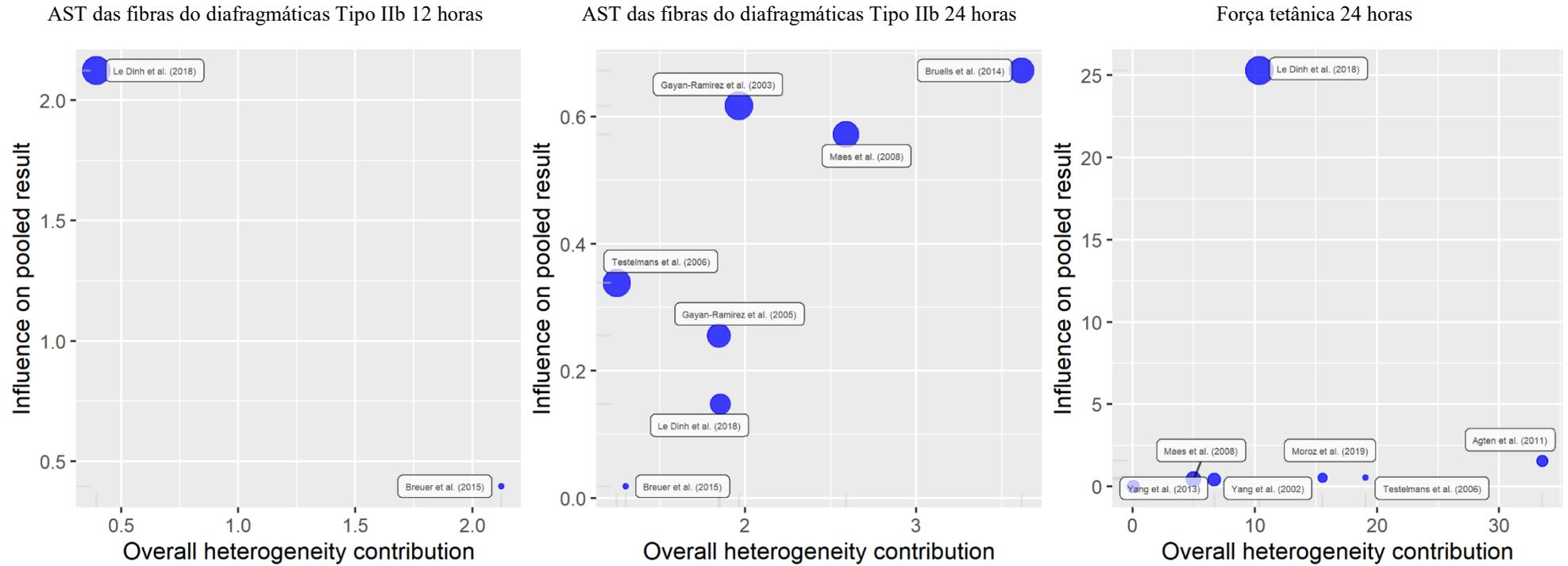


Fig. 10. Gráficos de Baujat: a contribuição dos estudos para a heterogeneidade de cada parâmetro meta-analisado: área de seção transversal das fibras do Tipo I, IIb 12 e 24 horas e força tetânica 24 horas diafragmática.

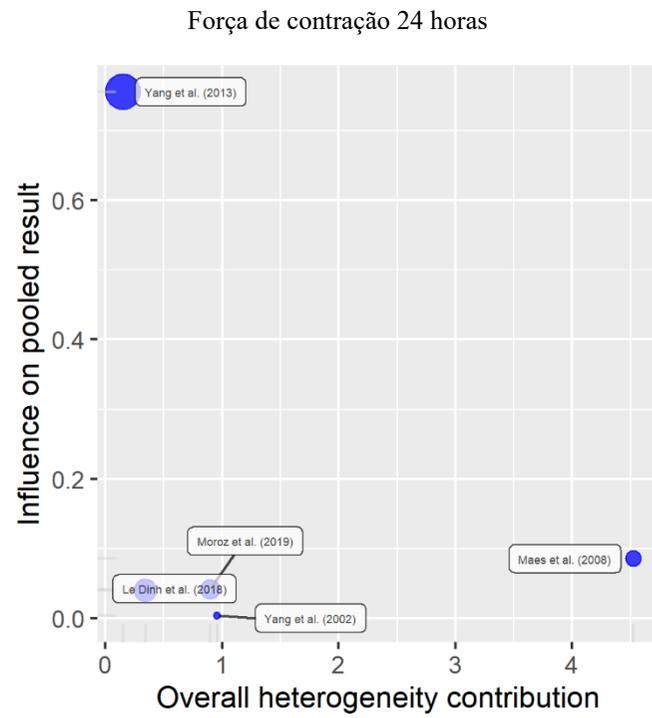


Fig. 11. Gráficos de Baujat: a contribuição dos estudos para a heterogeneidade de cada parâmetro meta-analisado: Força de contração diafragmática.

Tabela 6. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Cálculo do tamanho da amostra	Alocação aleatória para tratamento	Condições de criação	Avaliação cega dos resultados	Conformidade com os regulamentos de bem-estar animal	Conflitos de interesse divulgados	Publicação revisada por pares	Qualidade pontuação
Yang et al. (2002)	Y ¹	N ²	Y	N	Y	Y	Y	5
Gayan-Ramirez et al. (2003)	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	6
Gayan-Ramirez et al. (2005)	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	6
Testelmans et al. (2006)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	5
Maes et al. (2008)	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	6
Agten et al. (2011)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	5
Yang et al. (2013)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	5
Bruells et al. (2014)	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	6
Breuer et al. (2015)	Y	N	N	N	Y	Y	Y	4
Le Dinh et al. (2018)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	5
Moroz et al. (2019)	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	6
Li et al. (2020)	Y	N	N	N	Y	Y	Y	4

¹Y = Yes; ²N = No.

4. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com meta-análise teve como objetivo reforçar as evidências a respeito dos efeitos da respiração espontânea (RE) e ventilação mecânica invasiva (VMI), por meio de indicadores utilizados para avaliar possíveis alterações de parâmetros diafragmáticos, em diferentes tempos de submissão em ratos, como modelo experimental. Alguns estudos relataram os cuidados contínuos nos ratos durante a RE e VMI: remoção de muco das vias aéreas, lubrificação ocular, rotação do animal e movimentação passiva dos membros (Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; S.-P. Li et al., 2020; M. Yang et al., 2013).

Devido à diversidade de alterações diafragmáticas à VMI (atrofia muscular e diminuição da força contrátil, resultantes da degradação de proteínas), estratégias preventivas e terapêuticas adequadas devem ser utilizadas para atenuar possíveis complicações diafragmáticas da VMI em períodos prolongados.

Nesse estudo, os resultados demonstraram que a RE favoreceu significativamente parâmetros atribuídos a frequência de força diafragmática, AST das fibras do diafragmáticas Tipo I, IIa, IIb, força de contração e força tetânica diafragmática, em ratos como modelo experimental em diferentes tempos de ventilação mecânica invasiva.

4.1 Parâmetros Primários

Esta revisão sistemática com meta-análise teve como objetivo aumentar as evidências a respeito dos efeitos da ventilação mecânica invasiva e respiração espontânea, por meio de indicadores utilizados para avaliar possíveis alterações diafragmáticas após 12, 18 24 e 96 horas: frequência de força diafragmática, AST das fibras do diafragmáticas Tipo I, IIa, IIb, força de contração e força tetânica diafragmática.

Além disso, outras alterações da VMI são explicadas em estudos em humanos e animais em tempos prolongados gerando: diminuição da força diafragmática, várias modificações histológicas e bioquímicas foram relatadas nos diafragmas de animais com VMI. Entre as alterações mais proeminentes está a atrofia da fibra muscular diafragmáticas, que é consequência da diminuição na síntese proteica bem como do aumento da proteólise. Remodelação da fibra muscular diafragmáticas. Várias dessas alterações histológicas e bioquímicas têm sido associadas a um aumento do nível de estresse oxidativo diafragmáticas, que pode ser observado nas primeiras horas de VMI, sendo modelos animais e em humanos sob VMI 6 horas, e posteriormente com atrofia diafragmática aparecendo mais tarde 12-18 horas (Marin-Corral et al., 2019; Matecki et al., 2016).

Curiosamente, os alvos celulares da oxidação de proteínas diafragmáticas podem envolver elementos contráteis, como miosina e actina. A proteólise por calpaína (proteases dependentes de cálcio) e os sistemas de caspase foram relatados como envolvidos na quebra de proteínas no sarcômero pela clivagem e desmontagem de proteínas miofilamento, que podem então ser mais relacionadas ao processamento e degradadas pelo sistema ubiquitinaproteassoma. Esses mesmos sistemas proteolíticos demonstraram ser ativados no músculo diafragmático devido submissão da VMI em modelos animais (Jaber et al., 2011; Moroz et al., 2019; Scharffenberg et al., 2021).

Estudo em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) sob cuidados intensivos reconhecem que as configurações do ventilador (modo, pressão, fluxo, frequência, acionadores de ciclagem inspiratória e expiratória) devem ser selecionadas de acordo com a clínica do paciente. Sendo que configurações inadequadas do ventilador podem diminuir a eficiência da troca gasosa, induzir a dessincronia da relação paciente-ventilador e exacerbar alterações diafragmáticas diminuição de força, diminuição de área de secção transversal. Assim, é importante ressaltar

que o excesso de volume ou pressão aplicada pela VMI pode resultar em problemas ao músculo diafragmático (Goligher et al., 2019). Em humanos, a VMI busca alcançar valores para volumes correntes baixos (6 a 8 mL/kg de peso), buscando a manutenção da pressão positiva expiratória final (PEEP), a fração inspirada de oxigênio (FIO₂) para manter saturação de oxigênio em pelo menos 92%, a frequência respiratória (FR) para manter dióxido de carbono expirado (CO₂) entre 35 e 50 mmHg (Güldner et al., 2015; Rodrigues et al., 2022).

Além disso, outros possíveis efeitos do suporte ventilatório em pacientes, pode ser desencadeados pelo aumento induzido pela PEEP no volume pulmonar expiratório final que achata a cúpula diafragmática e força as fibras musculares a atuarem diretamente em menor comprimento durante o ciclo respiratório, com isso, o comprimento mais curto da fibra causa adaptações estruturais nas fibras musculares, seja pela perda da quantidade de sarcômeros desencadeando em menores unidades contráteis para manter a sobreposição original dos filamentos grossos à base de miosina e filamentos finos à base de actina ou pela própria redução do comprimento dos filamentos grossos e/ou finos, proporcionando possíveis adaptações do comprimento da fibra diafragmáticas sendo moduladas pela titina, uma importante proteína gigante que se estende por todo o comprimento do meio sarcômero, formando um filamento longo da miofibrila e funciona como uma mola molecular que desenvolve tensão quando o comprimento do sarcômero muda ao curso do suporte ventilatório (Jansen et al., 2021; Lindqvist et al., 2018). Conforme descrito acima, a inatividade diafragmática é um fator contribuinte para a fraqueza diafragmática em pacientes que são ventilados mecanicamente de maneira invasiva (Shi et al., 2022).

A presente meta-análise observou em modelos animais experimentais resultados contraditórios em relação a frequência de força, área de secção transversal das fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b), força tetânica e força de contração diafragmática em ratos como modelo experimental nos grupos ventilação mecânica invasiva e respiração espontânea (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006; L. Yang et al., 2002; M. Yang et al., 2013). Para explicar melhor sobre processo ubiquitina-proteassoma e VMI estudos revelam que a clivagem da calpaína de proteínas associadas à linha Z (titina e nebulina) podem ser responsáveis pela liberação de proteínas de miofilamento que são degradadas pelo sistema ubiquitina-proteassoma e outras proteases estão relacionadas ao processo de diminuição da AST das fibras diafragmáticas. Com isso, um dos sistemas de quebra de proteínas através de proteólise a ubiquitina-proteassoma desempenha um importante papel nas vias catabólicas de proteínas musculares diafragmáticas submetidos VMI. Estudos recentes demonstraram que a ventilação mecânica invasiva prolongada pode aumentar as chances de ativação do sistema de proteólise ubiquitina-proteassoma diafragmática em humanos e de ratos. (DeRuisseau et al., 2005; Peñuelas et al., 2019). A presente meta-análise mostra que a RE pode atenuar a diminuição da AST diafragmática dos tipos I, IIa e IIb em diferentes tempos comparado a VMI. Em humanos, os estudos mostraram como VMI em um suporte inspiratório excessivo pode causar atrofia da área de secção transversal das fibras do tipo I, IIa e IIb diafragmáticas, devido à pressão excessiva a longo prazo pode causar alterações estruturais nos músculos respiratórios (Formenti et al., 2020; Nakanishi et al., 2019). Também sendo evidenciado (Bruells et al., 2014).

Foi observado em ratos em ventilação mecânica invasiva e respiração espontânea que a perda da força contrátil diafragmática pode estar relacionada por diferentes mecanismos: Interação negativa nas pontes cruzadas, pode acarretar em redução a força das fibras diafragmáticas, redução na disponibilidade e sensibilidade de Cálcio devido aos inúmeros canais e transportadores envolvidos na homeostase do Cálcio. Para os autores, a diminuição de 20% da força diafragmática da intervenção comparado 24% da VMI pode desencadear a disfunção diafragmática (Breuer et al., 2015; Rossi et al., 2019). No entanto, estudos em humanos com síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) aproximadamente 80% dos pacientes que necessitam de VMI prolongada apresentam uma redução rápida na capacidade

de geração de força diafragmática (Yu & Pan, 2020). A degradação de proteínas miofibrilares do músculo diafragmático, especialmente proteínas contráteis, pode ser um dos mecanismos responsáveis pela redução da capacidade de geração de força do diafragma durante VMI prolongada (Saunders et al., 2022; M. Yang et al., 2013).

Em estudos propostos por (Agten et al., 2011; Marin-Corral et al., 2019) mostram que animais como modelo experimental sob VMI resultam em um declínio força do diafragmática nas frequências de estimulação submáxima e máxima, os autores citam que os mecanismos são multifatoriais. Segundo (Gayan-Ramirez et al., 2003) a força diafragmática para VMI após 12 horas pode acarretar em maiores perdas da força diafragmática quando comparado a RE. No entanto, a alteração de força diafragmática pode estar relacionada à composição, tipos, distribuição e ou dimensão das fibras musculares diafragmáticas (Luo et al., 2020).

(S.-P. Li et al., 2020) revelaram que ratos submetidos a VMI tem atrofia das fibras diafragmáticas quando comparado a RE. O estudo observou que esta diminuição foi mais significativa na VMI comparado RE da AST diafragmática tipo I, IIa e IIb, o que pode ser explicado pela alta atividade proteolítica (Le Dinh et al., 2018). A atrofia ou a diminuição da AST diafragmática pode estar atrelada ao aumento da degradação proteica que representa um mecanismo principal da atrofia diafragmática. Embora estudos anteriores tenham revelado alterações associadas à VMI em 24 horas na expressões gênicas de cadeias pesadas de miosina diafragmática podendo levar a alterações ainda maiores diafragmáticas (Scharffenberg et al., 2021).

Estudo proposto por (Gayan-Ramirez et al., 2005) demonstrou que os níveis proteicos e a AST diafragmáticas, são indicadores importantes relacionados a disfunção diafragmática em ratos como modelo experimental. Estudos em humanos revelam que cerca de 60 a 80% dos pacientes sob VMI podem manifestar disfunção diafragmática, sendo que quanto maior o tempo de permanência na UTI sob VMI, pode demonstrar características de diminuição das fibras diafragmática tipo I, IIa e IIb. No entanto, a VMI está associada ao aumento da morbidade e mortalidade de pacientes hospitalizados (Demoule et al., 2013; Ghiani et al., 2022; Kim et al., 2011).

Em ratos traqueostomizados como modelo experimental, a VMI pode induzir diminuição da AST principalmente das fibras de contração rápida do tipo IIx/b, com ou sem perda seletiva de filamentos de miosina. Para o estudo de 24 horas de VMI, os achados mostraram que os efeitos diafragmáticos podem ser potencializados mediados pela ativação do sistema ubiquitina-proteassoma (Testelmans et al., 2006).

De acordo com Bruells et al. (2014), o aumento do tempo no ventilador em ratos machos pode resultar em diminuição da frequência da força diafragmática. Portanto, esses dados corroboram com os estudos de (Breuer et al., 2015; Maes et al., 2008; Testelmans et al., 2006), reforçando a hipótese de que o início das alterações diafragmáticas submetidos a VMI é rápida, proporcionando comprometimento contrátil e sendo mais evidente com o aumento do tempo no ventilador em modelos experimentais, revelando que a VMI reduz em 34% a força de contração e tetânica diafragmática comparada RE, apresentando 31%. As proteínas são essenciais para a manutenção da estrutura do sarcômero, períodos prolongados de VMI podem resultar em ruptura do sarcômero e comprometimento da capacidade do músculo em gerar força, alterações dos receptores de rianodina podem contribuir para a fraqueza muscular diafragmática durante a VMI prolongada (Luo et al., 2020; Moroz et al., 2019).

A VMI pode proporcionar diminuição significativa de fibras diafragmáticas, juntamente com uma redução na área transversal de todos os tipos de fibras, causando grandes reduções na capacidade de produção de força diafragmática quando comparado a respiração espontânea (L. Yang et al., 2002). Em humanos em VMI traqueostomizados e submetidos a respiração espontânea sob monitoramento, foi observado uma atenuação da mortalidade, da duração da VMI e do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) (Ghiani et al., 2022). A presente meta-análise mostra a importância de intervenções de maneira precoce para minimizar a diminuição da força de contração e tetânica, além do endurance muscular diafragmático. Portanto, a identificação de parâmetros clínicos

eficazes, mecanismos fisiológicos parâmetros ventilatórios fisiológicos são necessários para minimizar a permanência do suporte ventilatório de pacientes do uso prolongado da VMI. Estudos clínicos em animais são necessários para explicar mudanças no comportamento muscular diafragmático perante a esforços musculares diafragmáticos e assim reduzir as alterações entre paciente e ventilador em modelos experimentais animais.

4.2. Parâmetros secundários

Em humanos, observou-se que a VMI e RE podem ser limitadas por volume e pressão; a RE sob monitoramento respiratório adequado pode minimizar os esforços espontâneos vigorosos, podendo evitar a pressão transpulmonar e alterações diafragmáticas, apresentando menor tempo de permanência na UTI (van Haren et al., 2019).

A meta-análise revela que os parâmetros gasométricos permaneceram similares durante todo o tempo experimental entre os grupos ventilação mecânica invasiva e respiração espontânea. Os estudos em modelos animais ratos mostram que o sistema respiratório entre outras funções faz a troca do dióxido de carbono (CO₂) pelo oxigênio (O₂) e, conseqüentemente, auxilia na regulação da homeostasia da oxigenação e o equilíbrio ácido-básico. No entanto, quando este sistema não é capaz de desempenhar sua função, desencadeia a insuficiência respiratória, assim levando a utilização da VMI e ou outros modos ventilatórios. O músculo diafragmático é o principal afetado diretamente pela VMI por meio de neuroreflexos, liberação de substâncias neuro-hormonais e, principalmente, pelos efeitos provocados por alterações do volume pulmonar e da pressão intratorácica, que afeta a contratilidade (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Gayan-Ramirez et al., 2003, 2005; Ghiani et al., 2022; Le Dinh et al., 2018; S.-P. Li et al., 2020; Maes et al., 2008; Moroz et al., 2019; Testelmans et al., 2006; L. Yang et al., 2002; M. Yang et al., 2013).

Níveis de expressão aumentados de duas ubiquitina-ligases específicas do músculo, proteína RING-finger-1 do músculo (MURF-1) e proteína F-box da atrofia muscular (MAFbx), estavam presentes após o VMI. Essas ligases são responsáveis pela ligação da ubiquitina às proteínas alvo para permitir a rápida quebra em peptídeos curtos pelo proteossoma 20S. Em estudos *in vitro*, os níveis séricos de IGF-1 diminuídos durante condições catabólicas foram associados ao aumento da expressão de MAFbx em modelos experimentais animais (Agten et al., 2011; Gayan-Ramirez et al., 2003; Hyatt & Powers, 2020; Testelmans et al., 2006).

A VMI desencadeia uma cascata de reações levado ao aumento significativa na expressão do mRNA MURF-1 do diafragma. Assim, períodos prolongados de VMI possui a capacidade de produção de citocinas pró-inflamatórias e TNF- α no plasma e no músculo diafragmático. O nível de produção de citocinas pode alterar a proporção de miofibras. Os ratos como modelos experimentais auxiliam na observação do impacto da VMI prolongada na função diafragmática (Goligher et al., 2020; Le Dinh et al., 2018; Maes et al., 2008).

Além disso, vários marcadores proteicos auxiliam na identificação da atrofia diafragmática em ratos machos através da exposição prolongada a ventilação mecânica invasiva e respiração espontânea, a diminuição dos níveis de proteínas diafragmáticas, aumento da atividade do 20S proteossoma, redução dos níveis de expressão de MyoD e myogenin diafragmático (Gayan-Ramirez et al., 2003; Maes et al., 2008; Testelmans et al., 2006). Estudos em animais e humanos com morte cerebral revelaram que o início da lesão diafragmática foi rápido, ocorrendo dentro de 6 a 18 horas após a VMI e a magnitude do comprometimento da contração diafragmática aumentou com o tempo no ventilador (Dot et al., 2017; Huang et al., 2022; L.-F. Li et al., 2021).

Em modelos animais e em humanos, a VMI pode acarretar em proteólise e uma redução na síntese de proteínas, com o alvo AKT e fator regulador FoxO1. A ativação de calpaína e/ou caspase-3 aparecem ser uma etapa

inicial e necessária na quebra de proteínas pela liberação de actina e miosina para posterior degradação pelo proteassoma mediada pela VMI (Agten et al., 2011; Breuer et al., 2015; Bruells, Maes, et al., 2014; Maes et al., 2008). Outro estudo revela que calpaínas são uma família de proteases ativadas por cálcio que clivam substratos alvo em locais específicos. Três isoformas de calpaína existem no músculo esquelético (ou seja, calpaína1, calpaína2 e calpaína3); embora as evidências mostrem que as calpaínas 1 e 2 desempenham um papel importante na promoção da atrofia muscular das fibras (Hyatt & Powers, 2020).

No entanto, outros estudos em animais mostram recuperação diafragmática rápida dentro de 24 h após o retorno à respiração espontânea quando a VMI é removido antes de 12 h (Bruells, Bergs, et al., 2014; Matecki et al., 2016). Assim, pesquisas revelam que a disfunção diafragmática resulta tanto em proteólise acelerada quanto da síntese proteica deprimida. A VMI prolongada pode ativar todos os quatro principais sistemas proteolíticos (ou seja, ubiquitina-proteassoma, autofagia, caspase-3 e calpaína) dentro das fibras diafragmáticas (Hyatt et al., 2022; Levine et al., 2013; Powers et al., 2013).

4.3 Avaliação de risco de viés

Neste trabalho de Revisão sistemática com meta-análise, buscamos selecionar estudos com alta qualidade metodológica, e após rígido critério de avaliação, chegamos a doze estudos que preencheram os critérios de inclusão. Dentre os trabalhos primários eleitos para as meta-análises, os estudos selecionados descreveram a relação dose/resposta investigada; randomização do experimento; tempo de tratamento investigado; monitoramento de parâmetros fisiológicos; cegamento dos resultados; e avaliação de pelo menos dois resultados. Acreditamos que estes cuidados metodológicos aumentam a qualidade dos resultados primários de cada estudo e reduz o risco desses vieses. Não obstante ao rigor, incluímos estudos com resultados positivos e / ou negativos quando se referem a ventilação mecânica invasiva e respiração espontânea sobre a frequência da força do diafragma, área de secção transversal, força tetânica e força de contração.

Além disso, o número de estudos incluídos com base nos critérios de inclusão e exclusão pode ser um fator, alguns parâmetros importantes nos parâmetros gasométricos não foram meta-analisados devido ao formato da apresentação dos dados, que impossibilitaram uma análise quantitativa. Embora os estudos tenham sido cuidadosamente selecionados com observância da relevância para o objetivo da pesquisa, a RE na frequência da força do diafragma e a AST de fibras tipo I, IIa e IIx/b diafragmática, força tetânica e força de contração diferiram nos estudos, e acreditamos que esse fator foi decisivo colaborador na heterogeneidade dos resultados, o que não diminui a importância do resultado global da avaliação dos efeitos, cujas meta-análises demonstraram a importância da RE durante o curso de ventilação mecânica invasiva pode ajudar a manter a força muscular do diafragma e, mais particularmente, a prevenir e/ou minimizar a atrofia do diafragma.

Embora os estudos tenham sido cuidadosamente selecionados com observância da relevância para o objetivo da pesquisa, a RE na frequência da força do diafragma e a AST de fibras tipo I, IIa e IIx/b diafragmática diferiram nos estudos, e acreditamos que esse fator foi decisivo colaborador na heterogeneidade dos resultados, o que não diminui a importância do resultado global da avaliação dos efeitos, cujas meta-análises demonstraram a importância da RE durante o curso de ventilação mecânica invasiva pode auxiliar em ajustes ventilatórios mais particularmente, a prevenir e/ou minimizar alterações diafragmáticas em pacientes em suporte ventilatório.

5. Limitações

Os pontos fortes desta revisão sistemática relacionam-se à ampla estratégia de pesquisa bibliográfica usada para identificar as evidências disponíveis para responder à questão da pesquisa. Esta é a primeira revisão sistemática com meta-análise que avalia sistematicamente estudos em animais publicados, no qual utilizou indutores consagrados de características semelhantes ao VMI e os efeitos RE como potencial reversor dessas características. Além disso, o desenvolvimento e fundamentação desta revisão foi baseado na inclusão de estudos avaliados por meio de rigorosas ferramentas de qualidade metodológica. No entanto, as revisões sistemáticas estão sujeitas a certas desvantagens e limitações metodológicas que devem ser reconhecidas à luz dos achados. Nessa revisão sistemática com meta-análise alguns parâmetros similares ao comportamento da VMI não foram meta-analisados devido ao formato de apresentação dos dados, o que impossibilitou a análise quantitativa, ou ainda, ratos machos (Juybari et al., 2020). A duração do tempo de ventilação mecânica invasiva e respiração espontânea dos experimentos nos estudos incluídos nessa revisão sistemática variou de 12 a 96 horas e o número de ratos nos grupos tratamento e controle foi baixo, o que aumentou a variabilidade dos resultados, podendo ter contribuído com o nível de evidência desse estudo. No entanto, algumas informações podem não estar claramente relatadas nos artigos originais. Outro ponto importante a inclusão de estudos com características específicas, como os realizados com diferentes modos ventilatórios. A importância dos resultados mais homogêneos auxiliaria o presente estudo com resultado mais significativos na presente meta-análise, assim os estudos incluídos apresentam uma heterogeneidade muito alta observando resultados não significativos na presente meta-análise. E futuros estudos são necessários para minimizar possíveis interferências nos resultados no músculo diafragmático.

6. CONCLUSÕES

Em ratos machos com função diafragmática normal, a respiração espontânea atenua a perda da força diafragmática, área de secção transversal das fibras do tipo I, IIa e IIx/b, força tetânica e força de contração quando comparada com a ventilação mecânica invasiva. Portanto, essa revisão sistemática com meta-análise aumenta a evidência que a respiração espontânea favorece uma maior estimulação do músculo diafragmático, minimizando a disfunção diafragmática. Esse estudo é de interesse conceitual para modelos clínicos, pois mostram claramente que, alterações precoces na função diafragmática em ratos se desenvolvem após 12 h ventilação mecânica invasiva.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições do autor. H.R.S.C., H.B.N e M.N.R. projetaram a pesquisa, analisaram os dados e escreveram o manuscrito. H.R.S.C., H.B.N e M.N.R. realizaram a pesquisa bibliográfica. R.G. conduziu a análise estatística. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

FINANCIAMENTO

Não houve financiamento direto para este estudo. Todos os autores não relatam interesses financeiros ou potenciais conflitos de interesse.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Do Departamento de Ciências Funcionais, Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência Hermann Bremer Neto, Ph.D., Departamento de Ciências Funcionais, Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Rua José Bongiovani, 700, Cidade Universitária, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil, CEP 19050-920; E-mail: hermann@unoeste.br

7. REFERENCIAS

- Agten, A., Maes, K., Smuder, A., Powers, S. K., Decramer, M., & Gayan-Ramirez, G. (2011). N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation*. *Critical Care Medicine*, 39(4), 777–782. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206cca9>
- Baujat, B., Mahé, C., Pignon, J.-P., & Hill, C. (2002). A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. *Statistics in Medicine*, 21(18), 2641–2652. <https://doi.org/10.1002/sim.1221>
- Breuer, T., Maes, K., Rossaint, R., Marx, G., Scheers, H., Bergs, I., Bleilevens, C., Gayan-Ramirez, G., & Bruells, C. S. (2015). Sevoflurane exposure prevents diaphragmatic oxidative stress during mechanical ventilation but reduces force and affects protein metabolism even during spontaneous breathing in a rat model. *Anesthesia and Analgesia*, 121(1), 73–80. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000736>
- Bruells, C. S., Bergs, I., Rossaint, R., Du, J., Bleilevens, C., Goetzenich, A., Weis, J., Wiggs, M. P., Powers, S. K., & Hein, M. (2014). Recovery of Diaphragm Function following Mechanical Ventilation in a Rodent Model. *PLoS ONE*, 9(1), e87460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087460>
- Bruells, C. S., Breuer, T., Maes, K., Bergs, I., Bleilevens, C., Marx, G., Weis, J., Gayan-Ramirez, G., & Rossaint, R. (2016). Influence of weaning methods on the diaphragm after mechanical ventilation in a rat model. *BMC Pulmonary Medicine*, 16(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0285-2>
- Bruells, C. S., Maes, K., Rossaint, R., Thomas, D., Cielen, N., Bergs, I., Bleilevens, C., Weis, J., & Gayan-Ramirez, G. (2014). Sedation Using Propofol Induces Similar Diaphragm Dysfunction and Atrophy during Spontaneous Breathing and Mechanical Ventilation in Rats. *Anesthesiology*, 120(3), 665–672. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000125>
- Dassios, T., Vervenioti, A., & Dimitriou, G. (2022). Respiratory muscle function in the newborn: a narrative review. *Pediatric Research*, 91(4), 795–803. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01529-z>
- Demoule, A., Jung, B., Prodanovic, H., Molinari, N., Chanques, G., Coirault, C., Matecki, S., Duguet, A., Similowski, T., & Jaber, S. (2013). Diaphragm Dysfunction on Admission to the Intensive Care Unit. Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Impact—A Prospective Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(2), 213–219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1668OC>
- DeRuisseau, K. C., Kavazis, A. N., Deering, M. A., Falk, D. J., Van Gammeren, D., Yimlamai, T., Ordway, G. A., & Powers, S. K. (2005). Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1314–1321. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00993.2004>
- Dot, I., Pérez-Teran, P., Samper, M.-A., & Masclans, J.-R. (2017). Disfunción diafragmática: una realidad en el paciente ventilado mecánicamente. *Archivos de Bronconeumología*, 53(3), 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.07.008>
- Eyenga, P., Roussel, D., Rey, B., Ndille, P., Teulier, L., Eyenga, F., Romestaing, C., Morel, J., Gueguen-Chaignon, V.,

- & Sheu, S.-S. (2021). Mechanical ventilation preserves diaphragm mitochondrial function in a rat sepsis model. *Intensive Care Medicine Experimental*, 9(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00384-w>
- Formenti, P., Umbrello, M., Dres, M., & Chiumello, D. (2020). Ultrasonographic assessment of parasternal intercostal muscles during mechanical ventilation. *Annals of Intensive Care*, 10(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00735-y>
- Gayán-Ramírez, G., de Paepe, K., Cadot, P., & Decramer, M. (2003). Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Medicine*, 29(5), 825–833. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1688-0>
- Gayán-Ramírez, G., Testelmans, D., Maes, K., Rácz, G. Z., Cadot, P., Zádor, E., Wuytack, F., & Decramer, M. (2005). Intermittent spontaneous breathing protects the rat diaphragm from mechanical ventilation effects*. *Critical Care Medicine*, 33(12), 2804–2809. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000191250.32988.A3>
- Ge, H., Xu, P., Zhu, T., Lu, Z., Yuan, Y., Zhou, J., & Ying, K. (2015). High-level pressure support ventilation attenuates ventilator-induced diaphragm dysfunction in rabbits. *American Journal of the Medical Sciences*, 350(6), 471–478. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000596>
- Ghiani, A., Paderewska, J., Walcher, S., Tsitouras, K., Neurohr, C., & Kneidinger, N. (2022). Mechanical power normalized to lung-thorax compliance indicates weaning readiness in prolonged ventilated patients. *Scientific Reports*, 12(1), 6. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03960-y>
- Goligher, E. C., Brochard, L. J., Reid, W. D., Fan, E., Saarela, O., Slutsky, A. S., Kavanagh, B. P., Rubenfeld, G. D., & Ferguson, N. D. (2019). Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(1), 90–98. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30366-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30366-7)
- Goligher, E. C., Jonkman, A. H., Dianti, J., Vaporidi, K., Beitler, J. R., Patel, B. K., Yoshida, T., Jaber, S., Dres, M., Mauri, T., Bellani, G., Demoule, A., Brochard, L., & Heunks, L. (2020). Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort. *Intensive Care Medicine*, 46(12), 2314–2326. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06288-9>
- Güldner, A., Kiss, T., Serpa Neto, A., Hemmes, S. N. T., Canet, J., Spieth, P. M., Rocco, P. R. M., Schultz, M. J., Pelosi, P., & Gama de Abreu, M. (2015). Intraoperative Protective Mechanical Ventilation for Prevention of Postoperative Pulmonary Complications. *Anesthesiology*, 123(3), 692–713. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000754>
- Harrell, F. E., R Development Core Team, & Harrell, F. E. (2015). R Software. In *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (3.3.2; pp. 127–142). https://doi.org/10.1007/978-3-319-19425-7_6
- Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T. A., & Ebert, D. D. (2021). Doing Meta-Analysis with R. In *Doing Meta-Analysis with R*. Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/9781003107347>
- Huang, H.-Y., Huang, C., & Li, L. (2022). Prolonged Mechanical Ventilation: Outcomes and Management. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2451. <https://doi.org/10.3390/jcm11092451>
- Hudson, M. B., Smuder, A. J., Nelson, W. B., Bruells, C. S., Levine, S., & Powers, S. K. (2012). Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Critical Care Medicine*, 40(4), 1254–1260. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823c8cc9>
- Hyatt, H. W., Ozdemir, M., Bomkamp, M. P., & Powers, S. K. (2022). Activation of Calpain Contributes to Mechanical Ventilation-Induced Depression of Protein Synthesis in Diaphragm Muscle. *Cells*, 11(6), 1028. <https://doi.org/10.3390/cells11061028>
- Hyatt, H. W., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Nguyen, B. L., Deminice, R., & Powers, S. K. (2021). Calpains play an essential role in mechanical ventilation-induced diaphragmatic weakness and mitochondrial dysfunction. *Redox Biology*, 38(November 2020), 101802. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101802>
- Hyatt, H. W., & Powers, S. K. (2020). Disturbances in Calcium Homeostasis Promotes Skeletal Muscle Atrophy: Lessons From Ventilator-Induced Diaphragm Wasting. *Frontiers in Physiology*, 11(December), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.615351>
- Iwashita, Y., Yamashita, K., Ikai, H., Sanui, M., Imai, H., & Imanaka, Y. (2018). Epidemiology of mechanically ventilated patients treated in ICU and non-ICU settings in Japan: a retrospective database study. *Critical Care*, 22(1), 329. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2250-3>
- Jaber, S., Jung, B., Matecki, S., & Petrof, B. J. (2011). Clinical review: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction -

human studies confirm animal model findings! *Critical Care*, 15(2), 206. <https://doi.org/10.1186/cc10023>

- Jansen, D., Jonkman, A. H., Vries, H. J. de, Wennen, M., Elshof, J., Hoofs, M. A., van den Berg, M., Man, A. M. E. de, Keijzer, C., Scheffer, G.-J., van der Hoeven, J. G., Girbes, A., Tuinman, P. R., Marcus, J. T., Ottenheijm, C. A. C., & Heunks, L. (2021). Positive end-expiratory pressure affects geometry and function of the human diaphragm. *Journal of Applied Physiology*, 131(4), 1328–1339. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00184.2021>
- Juybari, K. B., Sepehri, G., Meymandi, M. S., Vakili Shahrbabaki, S. S., Moslemizadeh, A., Saedi, N., Aminzadeh, A., Nozari, M., Khaksari, M., Haghpanah, T., & Bashiri, H. (2020). Sex dependent alterations of resveratrol on social behaviors and nociceptive reactivity in VPA-induced autistic-like model in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 81(June), 106905. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106905>
- Kim, W. Y., Suh, H. J., Hong, S.-B., Koh, Y., & Lim, C.-M. (2011). Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation*. *Critical Care Medicine*, 39(12), 2627–2630. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182266408>
- Krauth, D., Woodruff, T. J., & Bero, L. (2013). Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: A systematic review. *Environmental Health Perspectives*, 121(9), 985–992. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206389>
- Krishnakumar, M., Muthuchellappan, R., & Chakrabarti, D. (2021). Diaphragm Function Assessment During Spontaneous Breathing Trial in Patients with Neuromuscular Diseases. *Neurocritical Care*, 34(2), 382–389. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01141-9>
- Lassola, S., Miori, S., Sanna, A., Cucino, A., Magnoni, S., & Umbrello, M. (2021). Central venous pressure swing outperforms diaphragm ultrasound as a measure of inspiratory effort during pressure support ventilation in COVID-19 patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s10877-021-00674-4>
- Le Dinh, M., Carreira, S., Obert, J., Gayan-Ramirez, G., Riou, B., Beuvin, M., Similowski, T., Coirault, C., & Demoule, A. (2018). Prolonged mechanical ventilation worsens sepsis-induced diaphragmatic dysfunction in the rat. *PLOS ONE*, 13(8), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200429>
- Levine, S., Nguyen, T., Friscia, M. E., Budak, M. T., Rothenberg, P., Zhu, J., Sachdeva, R., Sonnad, S., Kaiser, L. R., Rubinstein, N. A., Powers, S. K., & Shrager, J. B. (2013). Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans. *The New England Journal of Medicine*, 358(13), 485–493.
- Li, L.-F., Yu, C.-C., Huang, H.-Y., Wu, H.-P., Chu, C.-M., Huang, C.-Y., Liu, P.-C., & Liu, Y.-Y. (2021). Suppression of Hypoxia-Inducible Factor 1 α by Low-Molecular-Weight Heparin Mitigates Ventilation-Induced Diaphragm Dysfunction in a Murine Endotoxemia Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1702. <https://doi.org/10.3390/ijms22041702>
- Li, S.-P., Zhou, X.-L., & Zhao, Y. (2020). Sedation with midazolam worsens the diaphragm function than dexmedetomidine and propofol during mechanical ventilation in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121(August 2019), 109405. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109405>
- Lindqvist, J., van den Berg, M., van der Pijl, R., Hooijman, P. E., Beishuizen, A., Elshof, J., de Waard, M., Girbes, A., Spoelstra-de Man, A., Shi, Z.-H., van den Brom, C., Bogaards, S., Shen, S., Strom, J., Granzier, H., Kole, J., Musters, R. J. P., Paul, M. A., Heunks, L. M. A., & Ottenheijm, C. A. C. (2018). Positive End-Expiratory Pressure Ventilation Induces Longitudinal Atrophy in Diaphragm Fibers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(4), 472–485. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1917OC>
- Liu, L., Xu, X.-T., Yu, Y., Sun, Q., Yang, Y., & Qiu, H.-B. (2021). Neural control of pressure support ventilation improved patient-ventilator synchrony in patients with different respiratory system mechanical properties: a prospective, crossover trial. *Chinese Medical Journal*, 134(3), 281–291. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001357>
- Liu, L., Xu, X., Sun, Q., Yu, Y., Xia, F., Xie, J., Yang, Y., Heunks, L., & Qiu, H. (2020). Neurally Adjusted Ventilatory Assist versus Pressure Support Ventilation in Difficult Weaning. *Anesthesiology*, 132(6), 1482–1493. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003207>
- Luo, Z., Han, S., Sun, W., Wang, Y., Liu, S., Yang, L., Pang, B., Jin, J., Chen, H., Cao, Z., & Ma, Y. (2020). Maintenance of spontaneous breathing at an intensity of 60%–80% may effectively prevent mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction. *PLOS ONE*, 15(3), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229944>
- Macleod, M. R., Lawson McLean, A., Kyriakopoulou, A., Serghiou, S., de Wilde, A., Sherratt, N., Hirst, T., Hemblade,

- R., Bahor, Z., Nunes-Fonseca, C., Potluru, A., Thomson, A., Baginskitae, J., Egan, K., Vesterinen, H., Currie, G. L., Churilov, L., Howells, D. W., & Sena, E. S. (2015). Risk of Bias in Reports of In Vivo Research: A Focus for Improvement. *PLOS Biology*, *13*(10), e1002273. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002273>
- Maes, K., Testelmans, D., Cadot, P., DeRuisseau, K., Powers, S. K., Decramer, M., & Gayan-Ramirez, G. (2008). Effects of Acute Administration of Corticosteroids during Mechanical Ventilation on Rat Diaphragm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *178*(12), 1219–1226. <https://doi.org/10.1164/rccm.200702-296OC>
- Marin-Corral, J., Dot, I., Boguña, M., Cecchini, L., Zapatero, A., Gracia, M. P., Pascual-Guardia, S., Vilà, C., Castellví, A., Pérez-Terán, P., Gea, J., & Masclans, J. R. (2019). Structural differences in the diaphragm of patients following controlled vs assisted and spontaneous mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*, *45*(4), 488–500. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05566-5>
- Matecki, S., Dridi, H., Jung, B., Saint, N., Reiken, S. R., Scheuermann, V., Mrozek, S., Santulli, G., Umanskaya, A., Petrof, B. J., Jaber, S., Marks, A. R., & Lacampagne, A. (2016). Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Vol. 113, Issue 32, pp. 9069–9074). <https://doi.org/10.1073/pnas.1609707113>
- Mathias Harrer, Cuijpers, P., Furukawa, T., & Ebert, D. D. (2019). *dmatar: Companion R Package For The Guide 'Doing Meta-Analysis in R. R Package Version 0.0.9000*.
- Moroz, N., Maes, K., Leduc-Gaudet, J.-P., Goldberg, P., Petrof, B. J., Mayaki, D., Vassilakopoulos, T., Rassier, D., Gayan-Ramirez, G., & Hussain, S. N. (2019). Oxidants Regulated Diaphragm Proteolysis during Mechanical Ventilation in Rats. *Anesthesiology*, *131*(3), 605–618. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002837>
- Na, S. J., Ko, R.-E., Nam, J., Ko, M. G., & Jeon, K. (2022). Comparison between pressure support ventilation and T-piece in spontaneous breathing trials. *Respiratory Research*, *23*(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01942-w>
- Nakanishi, N., Oto, J., Ueno, Y., Nakataki, E., Itagaki, T., & Nishimura, M. (2019). Change in diaphragm and intercostal muscle thickness in mechanically ventilated patients: a prospective observational ultrasonography study. *Journal of Intensive Care*, *7*(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0410-4>
- Peñuelas, O., Keough, E., López-Rodríguez, L., Carriedo, D., Gonçalves, G., Barreiro, E., & Lorente, J. Á. (2019). Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanisms lead to therapeutic alternatives in the critically ill. *Intensive Care Medicine Experimental*, *7*(S1), 48. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0259-9>
- Pinto, E. F., Santos, R. S., Antunes, M. A., Maia, L. A., Padilha, G. A., de A. Machado, J., Carvalho, A. C. F., Fernandes, M. V. S., Capelozzi, V. L., de Abreu, M. G., Pelosi, P., Rocco, P. R. M., & Silva, P. L. (2020). Static and Dynamic Transpulmonary Driving Pressures Affect Lung and Diaphragm Injury during Pressure-controlled versus Pressure-support Ventilation in Experimental Mild Lung Injury in Rats. *Anesthesiology*, *132*(2), 307–320. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003060>
- Powers, S. K., Wiggs, M. P., Sollanek, K. J., & Smuder, A. J. (2013). Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *305*(5), R464–R477. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00231.2013>
- Rodrigues, R. R., Ambrósio, A. M., Engbruch, A. M., Gonçalves, L. A., Villela, P. A., Sanchez, A. F., & Fantoni, D. T. (2022). Intraoperative Protective Mechanical Ventilation in Dogs: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Veterinary Science*, *9*(March), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.842613>
- Rossi, A., Pizzo, P., & Filadi, R. (2019). Calcium, mitochondria and cell metabolism: A functional triangle in bioenergetics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, *1866*(7), 1068–1078. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.016>
- Saunders, R., Davis, J. A., & Bosma, K. J. (2022). Proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors for mechanical ventilation: a cost-utility analysis. *CMAJ Open*, *10*(1), E126–E135. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20210078>
- Scharffenberg, M., Moraes, L., Güldner, A., Huhle, R., Braune, A., Zeidler-Rentzsch, I., Kasper, M., Kunert-Keil, C., Koch, T., Pelosi, P., Rocco, P. R. M., Gama de Abreu, M., & Kiss, T. (2021). Comparative effects of neurally adjusted ventilatory assist and variable pressure support on lung and diaphragmatic function in a model of acute respiratory distress syndrome. *European Journal of Anaesthesiology*, *38*(1), 32–40. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001261>
- Shi, Z., Zhou, J.-X., & Heunks, L. (2022). Diaphragm-Protective Mechanical Ventilation: Saving the Diaphragm from

- the Detrimental Effects of Mechanical Ventilation. *Journal of Translational Critical Care Medicine*, 4(1), 5. <https://doi.org/10.4103/JTCCM-D-21-00017>
- Shimatani, T., Shime, N., Nakamura, T., Ohshimo, S., Hotz, J., & Khemani, R. G. (2019). Neurally adjusted ventilatory assist mitigates ventilator-induced diaphragm injury in rabbits. *Respiratory Research*, 20(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1265-x>
- Smuder, A. J., Sollanek, K. J., Min, K., Nelson, W. B., & Powers, S. K. (2015). Inhibition of Forkhead BoxO-Specific Transcription Prevents Mechanical Ventilation-Induced Diaphragm Dysfunction. *Critical Care Medicine*, 43(5), e133–e142. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000928>
- Soták, M., Roubík, K., Henlín, T., & Tyll, T. (2021). Phrenic nerve stimulation prevents diaphragm atrophy in patients with respiratory failure on mechanical ventilation. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 314. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01677-2>
- Sullivan, Z. P., Zazzeron, L., Berra, L., Hess, D. R., Bittner, E. A., & Chang, M. G. (2022). Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: when, for whom, and how? *Journal of Intensive Care*, 10(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40560-021-00593-1>
- Taniguchi, H., Ohya, A., Yamagata, H., Iwashita, M., Abe, T., & Takeuchi, I. (2022). Prolonged mechanical ventilation in patients with severe COVID-19 is associated with serial modified-lung ultrasound scores: A single-centre cohort study. *PLOS ONE*, 17(7), e0271391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271391>
- Testelmans, D., Maes, K., Wouters, P., Gosselin, N., Deruisseau, K., Powers, S., Scot, R., Decramer, M., & Gayan-Ramirez, G. (2006). Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Critical Care Medicine*, 34(12), 3018–3023. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000245783.28478.AD>
- van Haren, F., Pham, T., Brochard, L., Bellani, G., Laffey, J., Dres, M., Fan, E., Goligher, E. C., Heunks, L., Lynch, J., Wrigge, H., & McAuley, D. (2019). Spontaneous Breathing in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, 47(2), 229–238. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003519>
- Wenzel, C., Schmidt, J., Urban, G., Schumann, S., & Spassov, S. G. (2021). Mechanical ventilation restores blood gas homeostasis and diaphragm muscle strength in ketamine/medetomidine-anaesthetized rats. *Experimental Physiology*, 106(2), 396–400. <https://doi.org/10.1113/EP089141>
- Yang, L., Luo, J., Bourdon, J., Lin, M.-C., Gottfried, S. B., & Petrof, B. J. (2002). Controlled Mechanical Ventilation Leads to Remodeling of the Rat Diaphragm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(8), 1135–1140. <https://doi.org/10.1164/rccm.2202020>
- Yang, M., Wang, H., Han, G., Chen, L., Huang, L., Jiang, J., & Li, S. (2013). Phrenic nerve stimulation protects against mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Muscle & Nerve*, 48(6), 958–962. <https://doi.org/10.1002/mus.23850>
- Yu, X.-S., & Pan, J.-Y. (2020). A narrative review of driving pressure as a monitoring indicator during mechanical ventilation with spontaneous breathing. *Annals of Palliative Medicine*, 9(5), 3522–3527. <https://doi.org/10.21037/apm-19-284>
- Zhang, B., Li, P., Li, J., Liu, X., & Wu, W. (2021). Effect of Oxidative Stress on Diaphragm Dysfunction and Exercise Intervention in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Physiology*, 12(June), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.684453>
- Zhou, Z., Zhang, Y., Zheng, P., Chen, X., & Yang, Y. (2013). Starch structure modulates metabolic activity and gut microbiota profile. *Anaerobe*, 24(1), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.09.012>

Artigo 2: Será submetido ao Research Society and Development- Factor Impact 1.78 – Qualis A3

Análise dos efeitos da pressão de suporte ventilatório e ventilação mecânica invasiva em parâmetros indicativos da disfunção diafragmática em modelo animal: revisão sistemática com meta-análise

Heliard Rodrigues dos Santos Caetano^a, Ana Clara de Cristofano Silva^a, Isabela Costa Yokoyama^a, Rogério Giuffrida^a, Adriano Messias de Souza^a, Weber Gutemberg Alves de Oliveira^a, Hermann Bremer-Neto^a.

^a Departamento de Ciências Funcionais, Faculdade de Medicina, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

Resumo

Introdução: As doenças pulmonares podem exigir o uso de suporte ventilatório ou ventilação mecânica invasiva, pois essa terapêutica disponibiliza aos assistidos em internações hospitalares o oxigênio necessário, diminuindo a mortalidade nas unidades assistenciais.

Objetivo: O objetivo dessa revisão sistemática com meta-análise foi comparar os efeitos da pressão de suporte ventilatório (PSV) e ventilação mecânica invasiva (VMI) em parâmetros indicativos de disfunção diafragmática, em ratos e camundongos, como modelo animal.

Metodologia: Os bancos de dados, “PubMed”, “ScienceDirect”, “Scopus”, “Biblioteca Virtual em Saúde - BVS”, e Google, em março de 2021 e repetida em março de 2022, utilizado as palavras chave “pressão de suporte ventilatório”, “respiração, artificial”, “ratos”, “camundongos”, “diafragma” pesquisados para identificar estudos pré-clínicos relevantes. Foram encontrados 158 artigos completos, resumos ou capítulos de livros e aplicados os critérios de inclusão dois estudos foram identificados.

Resultados: Os resultados não revelaram diferença significativa entre os grupos controle e intervenção, na frequência da força diafragmática, com estímulos elétricos com frequência de 15 (a VMI (diferença da média -2.40, 95% CI -8.46- -3.67, p=0.4383), 30 (diferença da média -1.10, 95% CI -7.42 - -5.22, p=0.7323), 60 (diferença da média -2.90, 95% CI -14.14- -8.34, p=0.6126), 90 (-3.18, 95% CI -14.95- -8.59, p=0.5959) e 120 Hz (diferença da média 4.13, 95% CI -17.75- -9.49, p=0.5525), assim como a área de secção transversal (AST) das fibras diafragmáticas tipo I (diferença da média 1.23, 95% CI -142.68- -145.14, p=0.9866), tipo IIa (diferença da média 218.57, 95% CI -4.91- -442.05, p=0.0552) e tipo IIb (diferença da média 103.60, 95% CI -23.45- -230.66, p=0.1100).

Conclusão: Esta meta-análise abrangente das evidências disponíveis revelou que em ratos após 12 horas de uso de VMI e PSV não existe diferença em parâmetros relacionados à força e área de secção transversal das fibras diafragmáticas. Devido ao reduzido número de estudos, sugerimos que novos trabalhos sejam realizados visando aumentar o nível de evidencia.

Palavras-chave: Respiração Artificial; Diafragma; Ratos; Modelos Animais; Músculos respiratórios; pressão de Suporte ventilatório.

Abstract

Introduction: Pulmonary diseases may require the use of ventilatory support or invasive mechanical ventilation, because this therapy makes available to those assisted in hospital admissions or necessary oxygen, reducing mortality in assistance units.

Objective: The objective of this systematic review with meta-analysis was to compare the effects of ventilatory support pressure (PSV) and invasive mechanical ventilation (IMV) on parameters indicative of diaphragmatic dysfunction, in times and fluctuations, as an animal model.

Methodology: The databases, “PubMed”, “ScienceDirect”, “Scopus”, “Virtual Health Library - BVS”, and Google, in March 2021 and repeated in March 2022, using the keywords “ventilatory support pressure”, “Respiration, artificial”, “rats”, “mice”, “diaphragm” surveyed to identify relevant preclinical studies. We found 158 full articles, abstracts or book chapters and applied the inclusion criteria two studies were identified.

Results: Results: The results reveal that the frequency of diaphragmatic force, with electrical stimuli with a frequency of 15, 30, 60, 90 and 120 Hz, did not show a significant difference between the interventions, PSV and IMV (mean difference -2.40, 95% CI -8.46- -3.67, $p=0.4383$; -1.10, 95% CI -7.42 - -5.22, $p=0.7323$; -2.90, 95% CI -14.14- -8.34, $p=0.6126$; -3.18, 95% CI -14.95 - -8.59, $p=0.5959$; 4.13, 95% CI -17.75- -9.49, $p=0.5525$), as well as the cross-sectional area (AST) of the diaphragmatic fibers (type I mean difference 1.23, 95% CI -142.68 - -145.14, $p=0.9866$; type IIa 218.57, 95% CI -4.91- -442.05, $p=0.0552$; type IIb 103.60, 95% CI -23.45- -230.66, $p=0.1100$). **Conclusion:** This comprehensive meta-analysis of the available evidence suggests that up to 12 hours, there was no difference between IMV and PSV in parameters related to diaphragmatic force with electrical stimuli with frequencies of 15, 30, 60, 90 and 120 Hz and section area Transversal of type I, IIa and IIb diaphragmatic fibers. Therefore, due to the reduced number of studies, we suggest that new work be done aiming to increase the level of evidence.

Keywords: Artificial Respiration; Diaphragm; rats; Animal Models; respiratory muscles; ventilatory support press.

1. INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica invasiva (VMI) é uma das formas de terapia de suporte na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e atualmente é empregada em pacientes com insuficiência respiratória, bem como em outras patologias na qual é necessário manter as trocas gasosas (Eyenga et al., 2021; Huang et al., 2022; Krishnakumar et al., 2021; Wenzel et al., 2021). Anualmente, mais de 20 milhões de pessoas são submetidos à VMI e o coronavírus (COVID-19), doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, têm provocado aumento dessa intervenção (Dassios et al., 2022; Taniguchi et al., 2022).

A pressão de suporte ventilatório (PSV) é um modo de VMI com pressão positiva em que o paciente aciona cada respiração, esse modo ventilatório invasivo é o mais confortável para os pacientes e modelos experimentais é uma configuração útil do ventilador para desmame da ventilação invasiva. As configurações para o modo PSV incluem pressão de condução, pressão expiratória final positiva (PEEP) e a fração inspirada de oxigênio (FiO_2), além de ser uma outra modalidade utilizada em UTI como suporte ventilatório. A PSV não é um modo inicial de ventilação para pacientes intubados devido à depressão respiratória após a sedação administrada durante a intubação, uma vez em PSV, o paciente requer observação direta com atenção aos sinais de angústia, alterações nos sinais vitais e alterações na ventilação minuto (Liu et al., 2021; Na et al., 2022).

Em ratos, estudo avaliou o impacto da VMI 24 horas e observou que essa intervenção pode acarretar complicações respiratórias, como insuficiência e disfunção diafragmática (Luo et al., 2020). Além disso, em humanos períodos prolongados utilizando a VMI pode acarretar dependência, além de causar problemas na musculatura respiratória, disfunção contrátil, diminuição da capacidade de gerar força e resistência muscular inspiratória, assim como atrofia das fibras musculares diafragmáticas (Peñuelas et al., 2019; Soták et al., 2021). Estudos utilizando porcos e ratos observaram que a VMI desencadeou uma cascata de reações e mecanismos responsáveis pela atrofia do músculo diafragma, através do estresse oxidativo, ativação da calpaína e caspase-3 diafragmática (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012; Scharffenberg et al., 2021).

Após 12 horas de intervenção a VMI em ratos, os resultados revelaram diminuição da área de secção transversal das fibras diafragmáticas, tipos I, IIa e IIx/b e diminuição da força muscular do diafragma (M. B. Hudson et al., 2012). Além disso, foi observada a degradação proteica e atrofia do músculo respiratório, elevada degradação proteica encontrada em níveis de p-Akt/Akt e atividade 20S proteasoma no diafragma (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012).

No modo PSV, o trabalho muscular em ratos demonstrou auxiliar na preservação da respiração espontânea, sendo uma estratégia importante para evitar complicações futuras do músculo diafragmático (Lassola et al., 2021). Além disso, auxilia no controle da frequência respiratória, fluxo inspiratório, a relação inspiração/expiração, reduzindo o trabalho muscular respiratório (Liu et al., 2020) e minimiza a proteólise e auxilia na síntese de proteínas (Pinto et al., 2020).

Porém, os resultados encontrados nos estudos são contraditórios em relação aos efeitos da PSV e VMI. Com isso, estudos com animais revela que a VMI apresenta diferença para o PSV, onde torna o músculo diafragmático completamente inativo com a exposição da VMI, já PSV pode permitir a ativação da musculatura inspiratória (Bruells et al., 2016; Matthew B. Hudson et al., 2012).

Dessa forma, a presente revisão sistemática com meta-análise objetivou comparar os efeitos da PSV e VMI em parâmetros indicativos de disfunção diafragmática, frequência de força diafragmática (estímulos elétricos com frequência de 15, 30, 60, 90 e 120 Hz) e área de secção transversal (AST) dos diferentes tipos de fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b) em ratos, como modelo experimental.

2. METODOLOGIA

A revisão sistemática da literatura foi conduzida de acordo com as recomendações do CAMARADES (*Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies*) e o protocolo foi registrado na plataforma SyRF (Preclinical Systematic Review & Meta-analysis Facility) (<http://syrf.org.uk/protocols/>). As diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) foram seguidas para a apresentação dos resultados.

2.1. Estratégia de Pesquisa

As buscas foram realizadas no mês de 2021, e a estratégia de pesquisa foi repetida em março de 2022. As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas de dados científicos “Pub Med”, “ScienceDirect”, “Scopus”, “Biblioteca Virtual em Saúde - BVS” e Google disponíveis na Internet. Nesta fase das pesquisas todas as categorias de trabalhos

publicados foram analisadas: artigos completos, resumos ou capítulos de livro. Para tornar as pesquisas mais abrangentes, nesta fase, todos os resultados obtidos foram analisados sem restrição de datas, idioma de publicação ou categoria, e as estratégias utilizadas estão descritas na (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca usadas na revisão sistemática.

Base de dados	Palavras-chave e estratégia
Pubmed	((("rats"[MeSH Terms] OR "rats"[All Fields] OR ("mice"[MeSH Terms] OR "mice"[All Fields])) AND ("Respiration, Artificial"[MeSH Terms] OR ("Artificial Respiration"[MeSH Terms] OR ("Artificial Respirations"[MeSH Terms] OR ("Respirations, Artificial"[MeSH Terms] OR ("Ventilation, Mechanical"[MeSH Terms] OR ("Mechanical Ventilations"[MeSH Terms] OR ("Ventilations, Mechanical"[MeSH Terms] OR ("Mechanical Ventilation"[MeSH Terms] OR ventilatory support pressure[MeSH Terms]
Science Direct	ventilatory support pressure; Respiration, Artificial; rats; Diaphragm
Scopus	ventilatory support pressure AND Respiration, Artificial AND rats OR mice AND Diaphragm
Biblioteca Virtual em Saúde - BVS	ventilatory support pressure AND Respiration, Artificial AND rats OR mice AND Diaphragm

Critérios de inclusão e exclusão para seleção de estudos.

2.2. Critérios de inclusão e exclusão para seleção de estudos

Os trabalhos selecionados e analisados de maneira independente por dois pesquisadores do grupo (Caetano, H.R. de S. e Rufino, M.N), e em caso de discordância, um terceiro autor foi consultado (Bremer-Neto, H.). Registros duplicados e trabalhos que não estavam relacionados aos objetivos propostos foram excluídos após análise dos títulos e/ou resumos. Foram selecionados apenas trabalhos completos que estudaram o seguinte P.I.C.O: (1) População: ratos machos anestesiados e traqueostomizados; (2) Intervenção: Pressão de Suporte Ventilatório; (3) Controle: Ventilação Mecânica Invasiva; (4) Desfechos: frequência de força diafragmática (estímulos elétricos com frequência de 15, 30, 60, 90 e 120 Hz) e área de secção transversal (AST) dos diferentes tipos de fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b). Estudos através de ensaios clínicos e pré-clínicos em outras espécies, estudos-piloto, artigos de revisão e trabalhos que não abordaram o objetivo desta meta-análise foram excluídos.

2.3. Extração de dados

Foi elaborada uma planilha com dados dos estudos selecionados na etapa anterior contendo: autor(s)/ano de publicação, método de indução, elemento utilizado, tempo de duração do experimento, espécie e número de animais utilizados, tecido analisado e parâmetros primários em negrito e secundários descritos na (Tabela 2).

2.4. Parâmetros de interesse

Foram definidas como parâmetros primários para os objetivos desta meta-análise: análise da frequência de força diafragmática (estímulo elétrico com frequência de 15, 30, 60, 90 e 120 Hz), (N/cm²); área de secção transversal (AST) das fibras do tipo I, IIa e IIx/b (um²). Foram considerados parâmetros secundários: gasometria arterial (PO₂, PCO₂, pH); estresse oxidativo diafragmática; atividade Calpaina-1 diafragmática; atividade Caspase-3 diafragmático; p-Akt/Akt diafragmático, atividade do proteosoma-1 20S. Estes dados não foram meta-analisados.

2.5. Avaliação de qualidade

Os estudos foram avaliados por 2 autores (Caetano. H. R. S. e Yokoyama, I. C.), de forma independente, com base no *Collaborative Approach to Meta-analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies checklists* (Macleod et al., 2015) e os Instrumentos de Avaliação de Risco de Viés e outros Critérios Metodológicos de Estudos Animais Publicados (Krauth et al., 2013). Essas diretrizes avaliam a qualidade usando os seguintes critérios: (1) cálculo do tamanho da amostra; (2) alocação aleatória para tratamento; (3) condições de criação (por exemplo, programa de reprodução, ciclo claro/escuro, temperatura, tipo de alimento, acesso à água e enriquecimento ambiental); (4) avaliação cega dos resultados; (5) cumprimento das regulamentações de bem-estar animal; (6) divulgação de conflitos de interesse; e (7) publicação revisada por pares. A escala de qualidade varia de 0 a 7 pontos. Um terceiro revisor (Bremer-Neto, H.) resolveu as divergências entre os 2 revisores.

2.6. Análise Estatística

A meta-análise de efeitos fixos e randômicos, para todas as variáveis analisadas, separadamente para cada momento. Para determinar a possível influência dos momentos sobre os resultados aferidos, as meta-análises foram conduzidas considerando-se os momentos como subgrupos independentes. Os modelos meta-analíticos foram descritos em forest-plots. Procedeu-se a análise de sensibilidade por meio da construção de gráficos de Baujat para verificar a influência de cada estudo dentro de cada modelo. Todas as análises foram conduzidas no Programa R com auxílio dos pacotes “meta” e “dmetar” (Harrer et al., 2021; Mathias Harrer et al., 2019).

3. RESULTADOS

Ao todo 158 artigos completos, resumos, artigos de revisão ou capítulos de livros que traziam as palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica foram encontrados. Destes, 16 estudos foram potencialmente elegíveis para avaliação posterior, e após avaliação completa dos trabalhos, dois estudos experimentais (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012) preencheram os critérios de inclusão (Figura 1).

3.1 Características dos Estudos Incluídos

Os trabalhos selecionados estudaram os efeitos da VMI e PSV por um período de 12 horas (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012). Os estudos incluídos nas meta-análises utilizaram um total de 32 animais (ratos

machos), divididos entre grupos controle (VMI) (n=16) e intervenção (PSV) (n=16). Foram publicados em jornais indexados nos EUA e Alemanha (fator de impacto, 9,296 e 1,230 respectivamente) e entre os anos de 2012 e 2016. Apenas um estudo descreveu à randomização (M. B. Hudson et al., 2012).

3.2 Efeitos da VMI e PSV nos parâmetros primários

Foram analisados os resultados dos parâmetros primários da frequência de força diafragmática (estímulo elétrico com frequência de 15, 30, 60, 90 e 120 Hz) e área de secção transversal das fibras diafragmáticas (I, IIa e IIx/b), eleitos para serem analisados nesta revisão sistemática com meta-análise e foram expressos com clareza, o que permitiu extrair com segurança os dados para serem meta-analisados. O resumo das características dos estudos está apresentado na (Tabela 2 e 3).

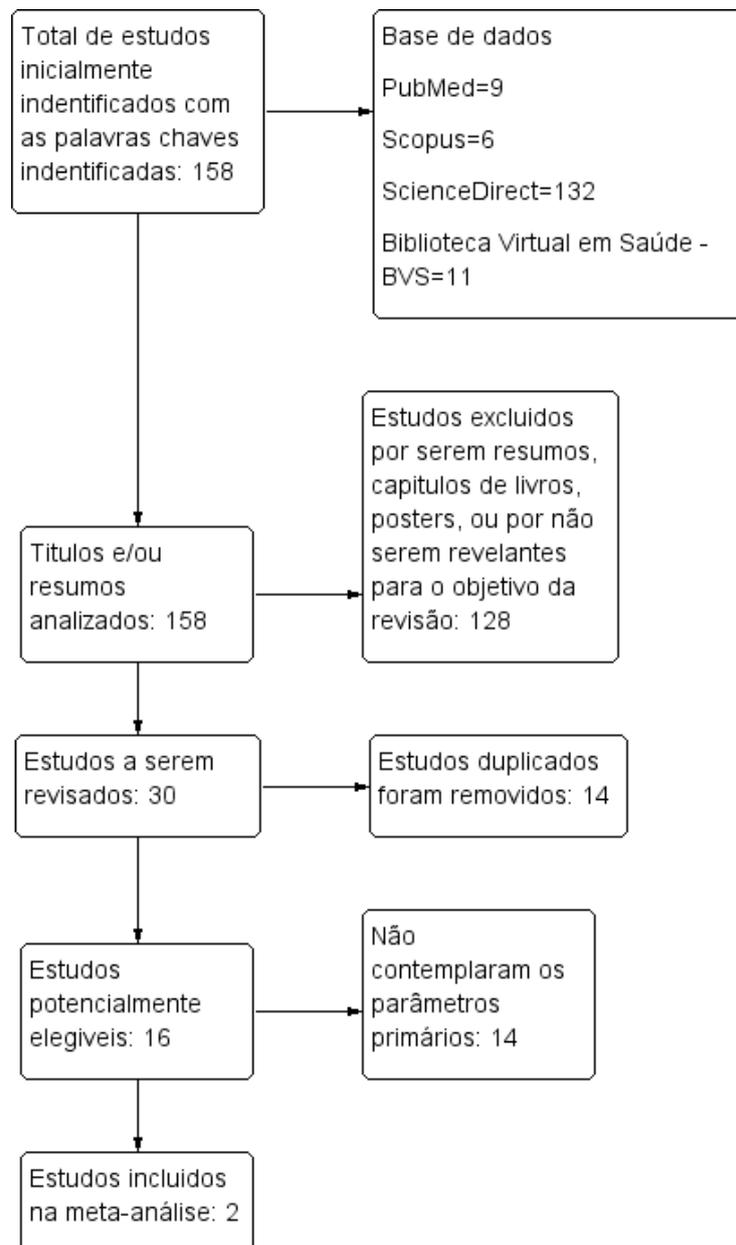


Figura 1. Fluxograma do PRISMA mostrando as etapas do processo de seleção da literatura e motivos de exclusão.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na meta-análise.

Autor e ano de publicação	Espécie	Grupo Controle	Grupo Intervenção	Tempo	Tratamento / Número repetições	Randomização	Avaliações cegas	Tecido analisado	Parâmetros Analisados
Hudson, et al. (2012)	Ratos Machos	VMI	PSV	12 hrs	PSV (n=8) VMI (n=8)	Sim	Não	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); AST fibras do tipo I, IIa e IIx/b (um²); Gasometria arterial (PO ₂ , PCO ₂ , pH); estresse oxidativo diafragmática; Atividade Calpaina-1 diafragmática; atividade Caspase-3 diafragmático; p-Akt/Akt diafragmático; 20S atividade proteasoma diafragmática.
Bruells et al. (2016)	Ratos Machos	VMI	PSV	12 hrs	PSV (n=8) VMI (n=8)	Não	Não	Diafragma	Frequência de força diafragmática (N/cm²); AST fibras do tipo I e II (um²); Gasometria arterial (PaO ₂ , PaCO ₂ , pH); p-Akt/Akt; Atividade Calpaina-1 diafragmática; Caspase-3 diafragmático; estresse oxidativo diafragmática.

Parâmetros em negrito foram considerados primários; Ratos (*Rattus norvegicus albinos*); VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; hrs: horas; PSV: Pressão de Suporte Ventilatório; ARE: Anestesiados Respiração Espontânea. AST: Área de secção transversal (análise histológica das fibras do Tipo I, Tipo IIa e IIx/b); PO₂: Pressão arterial de oxigênio; PCO₂: Pressão arterial de gás carbônico, pH: Potencial de hidrogênio; Níveis de p-AKT/AKT; proteína-quinase; 20S atividade proteasoma diafragmática.

Tabela 3. Trabalhos incluídos e parâmetros primários.

Autor e ano	Frequência de força diafragmática (N/cm²)	AST fibras do tipo I, (um²)	AST fibras do tipo IIa (um²)	AST fibras do tipo IIx/b (um²)
Hudson, et al. (2012)	X	X	X	X
Bruells et al. (2016)	X	X	X	X

AST: Área de secção transversal (análise histológica das fibras do Tipo I, Tipo IIa e IIx/b); um²: micra; N/cm²: newtons por centímetro ao quadrado.

A frequência de força diafragmática estímulo elétrico com frequência de 15 Hz, no protocolo de 12 horas, não revelou diferença para o VMI quando comparado a PSV ($p>0,05$) (Figura 2).

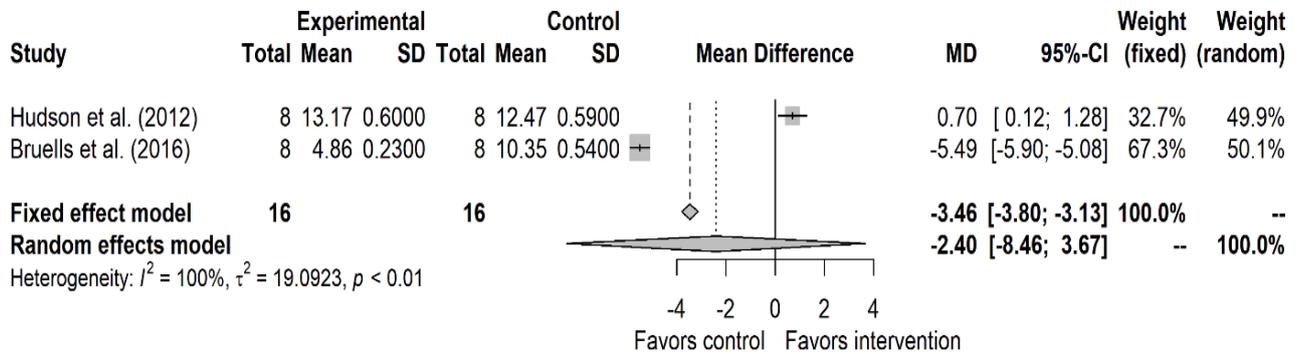


Fig. 2. Florest Plot da meta-análise da frequência de força diafragmática (estímulo elétrico com frequência de 15 Hz), nos grupos VMI e PSV, no protocolo de 12 horas.

As meta-análises dos dados da frequência de força diafragmática estímulo elétrico com frequência de 30 Hz, no protocolo de 12 horas, não revelou diferença para o VMI quando comparado a PSV (Figura 3).

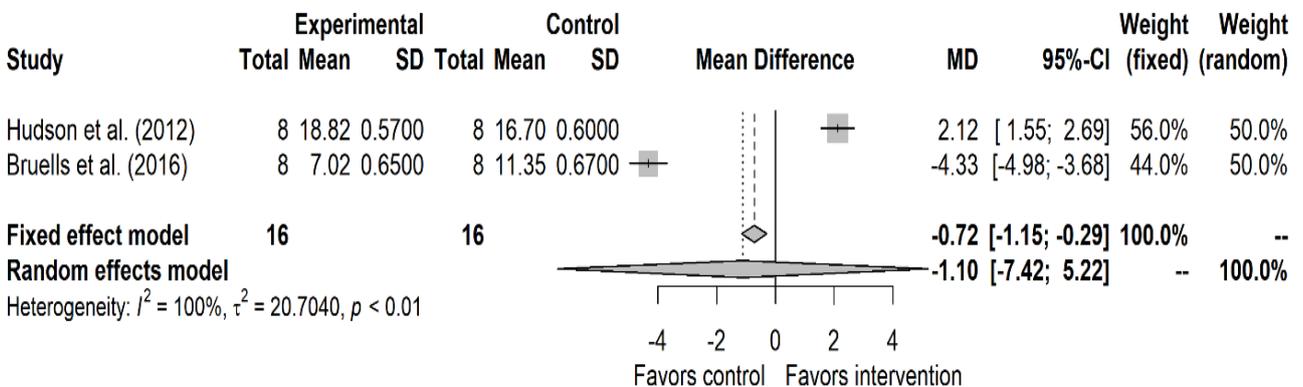


Fig. 3. Florest Plot da meta-análise da frequência de força diafragmática (estímulo elétrico com frequência de 30 Hz), nos grupos VMI e PSV, no protocolo de 12 horas.

As meta-análises dos dados da frequência de força diafragmática estímulo elétrico com frequência de 60 Hz, no protocolo de 12 horas, não revelou diferença para o VMI quando comparado a PSV ($p>0,05$) (Figura 4).

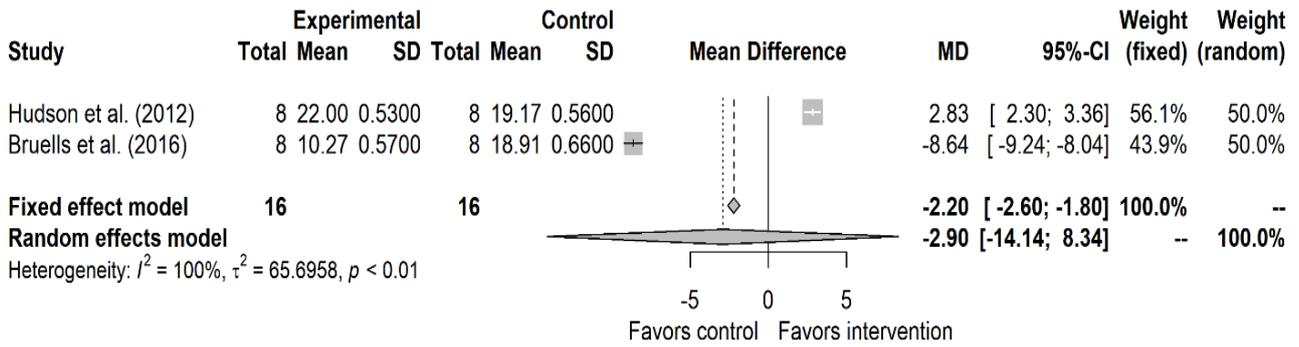


Fig. 4. Florest Plot da meta-análise da frequência de força diafragmática (estímulo elétrico com frequência de 60 Hz), nos grupos VMI e PSV, no protocolo de 12 horas.

Dados da frequência de força diafragmática estímulo elétrico com frequência de 90 Hz, no protocolo de 12 horas, não revelou diferença entre o VMI e a PSV ($p > 0,05$) (Figura 5).

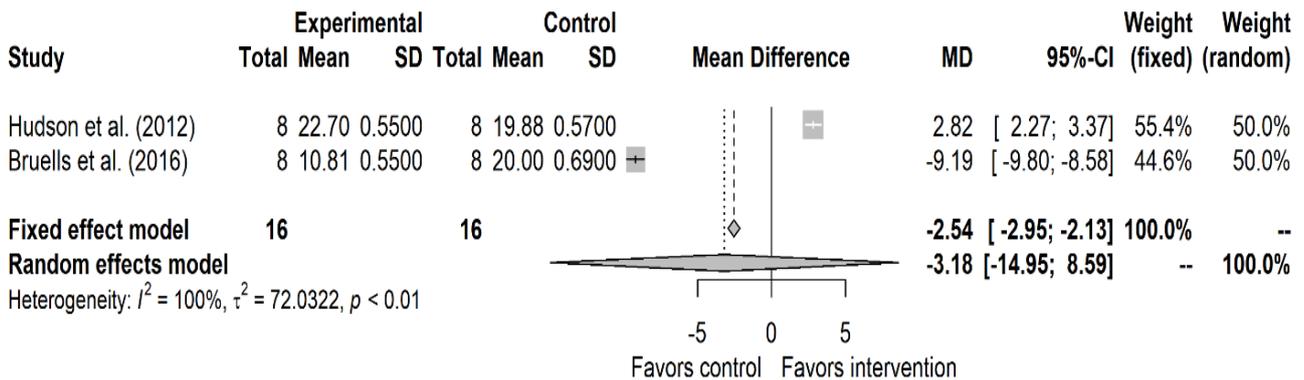


Fig. 5. Florest Plot da meta-análise da frequência de força diafragmática (estímulo elétrico com frequência de 90 Hz), nos grupos VMI e PSV, no protocolo de 12 horas.

O comportamento da frequência de força diafragmática estímulo elétrico com frequência de 120 Hz, no protocolo de 12 horas, não revelou diferença para o VMI quando comparado a PSV ($p > 0,05$) (Figura 6).

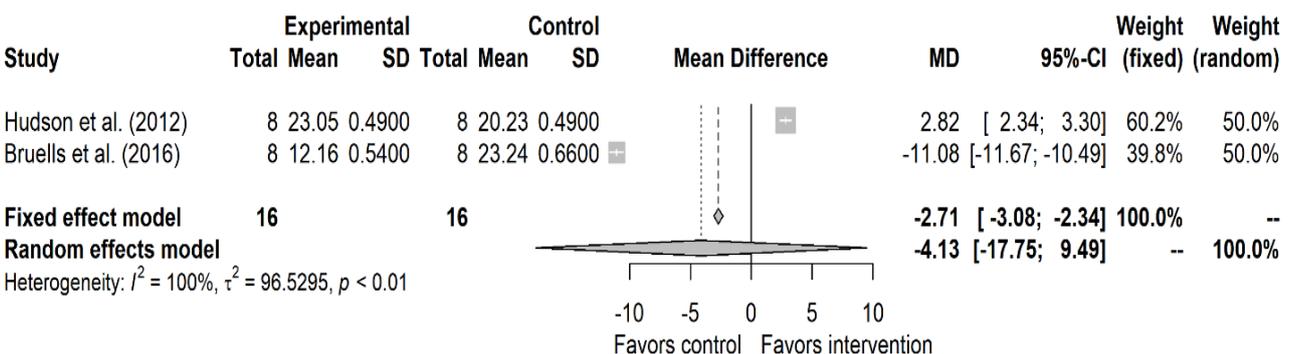


Fig. 6. Florest Plot da meta-análise da frequência de força diafragmática (estímulo elétrico com frequência de 120 Hz), nos grupos VMI e PSV, no protocolo de 12 horas.

As meta-análises dos dados da AST das fibras do tipo I do diafragma, protocolo 12 horas, revelaram que os resultados no grupo PSV, foram maiores não apresentando diferença ($p = 0,20$ respectivamente), do que o grupo VMI (Figura 7).

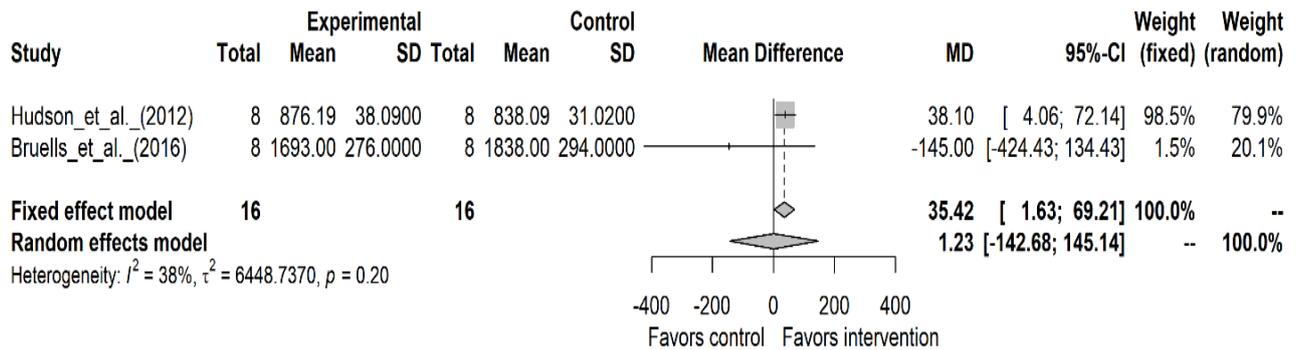


Fig. 7. Florest Plot da meta-análise da área de secção transversal das fibras do tipo I diafragmático nos grupos VMI e PSV, no protocolo de 12 horas.

Na meta-análise dos resultados relativos à AST das fibras do tipo IIa diafragmático de 12 horas, foi observado elevação nos ratos no grupo PSV não apresentando diferença ($p > 0,05$), em comparação com o grupo VMI (Figura 8).

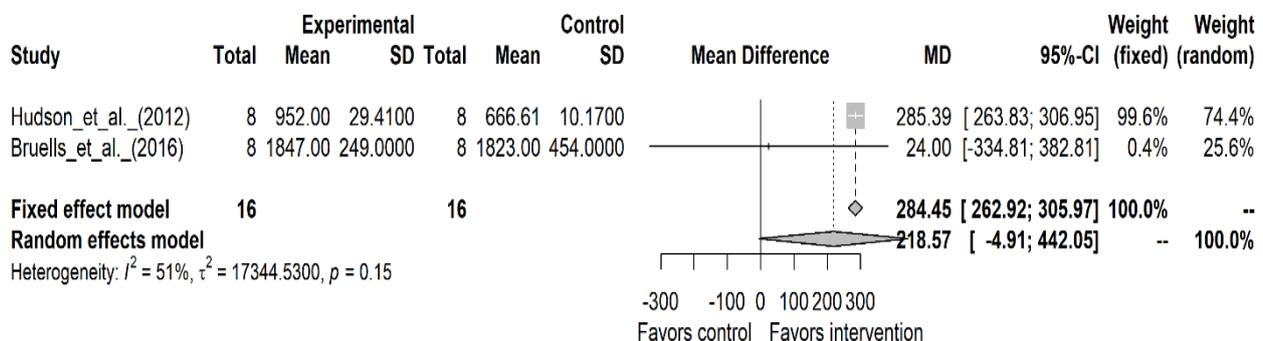


Fig. 8. Florest Plot da meta-análise da área de secção transversal das fibras do tipo IIa Diafragmático nos grupos VMI e PSV, no protocolo de 12 horas.

A meta-análise dos resultados da análise das AST da fibra do tipo IIb Diafragmática de 12 horas demonstrou aumento da AST para o grupo PSV, não foram encontradas diferenças estatísticas comparado ao grupo VMI ($p > 0,05$) (Figura 5).

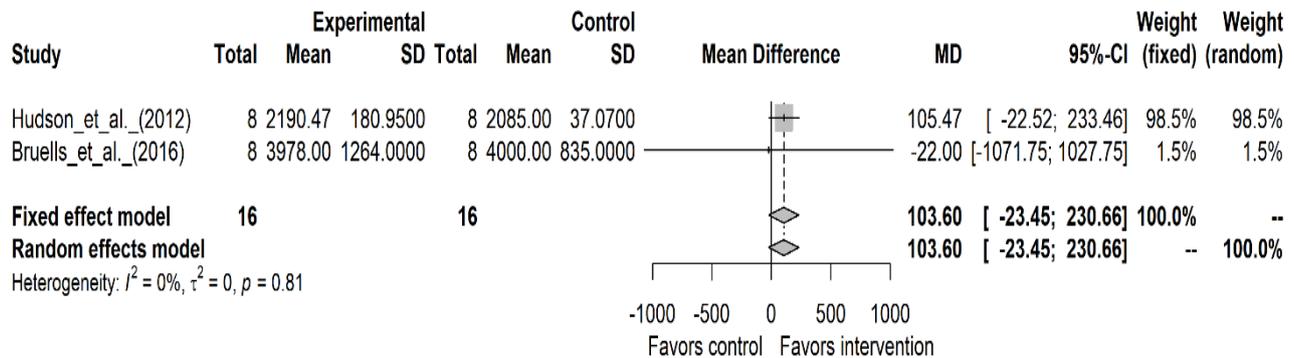


Fig. 5. Florest Plot da meta-análise da área de secção transversal das fibras do tipo II/b Diafragmático nos grupos VMI e PSV, no protocolo de 12 horas.

3.3 Efeitos da PSV e VMI sobre os parâmetros secundários (12 horas)

Outros parâmetros foram considerados secundários e estão descritos na Tabela 4. Nos parâmetros gasométricos, PCO_2 , PO_2 e pH, não foram observadas diferenças ($p > 0,05$) no grupo intervenção em relação ao grupo controle (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012).

Ambos artigos revelaram que a atividade da calpaína foi maior no grupo controle ($p < 0,05$), quando comparada a intervenção (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012).

A apoptose no músculo diafragmático foi avaliada através do da imunohistoquímica, caspase-3 e revelou ser menor no grupo intervenção ($p < 0,05$), quando comparado ao grupo o controle em um dos estudos (M. B. Hudson et al., 2012). Os resultados do outro estudo não revelaram diferença significativa entre os grupos controle e intervenção nesse parâmetro (Bruells et al., 2016).

A concentração no músculo diafragmático da proteína de pAkt fosforilada/desfosforilada como indicador de ativação de Akt não apresentou diferença significativa entre os grupos controle e intervenção (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012). Os níveis de estresse oxidativo no diafragma não apresentou diferença significativa entre os grupos avaliados (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012).

A atividade 20S Proteasoma no diafragma do grupo PSV foi significativamente menor em comparação com o grupo VMI (M. B. Hudson et al., 2012).

3.4 Qualidade dos Estudos e Risco de Viés

O risco de viés para os 2 estudos é mostrado na Tabela 5. Os estudos receberam uma pontuação de qualidade igual ou superior a 5 (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012). Os dois estudos descreveram o cálculo do tamanho da amostra (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012), e nenhum estudo utilizou cegamento na avaliação dos resultados. Somente um estudo mencionou a alocação aleatória dos ratos em grupos (M. B. Hudson et al., 2012) e todos

os estudos mencionaram as condições em que os ratos foram criados e explicaram sua conformidade com os regulamentos de bem-estar animal. Todos os estudos declararam possíveis conflitos de interesse (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012).

Tabela 4. Tabela de parâmetros secundários avaliados.

Autor e ano	Parâmetros avaliados					
	Gasometria	Calpain-1	Caspase-3	p-AKT/AKT	Estresse oxidativo	20S Proteasoma
Hudson et al. (2012)	X	X	X	X	X	X
Bruells et al. (2016)	X	X	X	X	X	

Gasometria: PO₂: Pressão arterial de oxigênio, PCO₂: Pressão arterial de gás carbônico, pH: Potencial de hidrogênio; Calpain-1: atividade calpaina; Níveis de p-AKT/AKT: proteína-quinase B; 20S atividade proteasoma diafragmática.

Tabela 5. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Estudo	Cálculo do tamanho da amostra	Alocação aleatória para tratamento	Condições de criação	Avaliação cega dos resultados	Conformidade com os regulamentos de bem-estar animal	Conflitos de interesse divulgados	Publicação revisada por pares	Qualidade pontuação
Hudson, et al. (2012)	Y ¹	Y	Y	N	Y	Y	Y	6
Bruells et al. (2016)	Y	N ²	Y	N	Y	Y	Y	5

¹Y = Yes; ²N = No.

4. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com meta-análise teve como objetivo reforçar as evidências a respeito dos efeitos da ventilação mecânica invasiva e pressão de suporte ventilatório, por meio de indicadores utilizados para avaliar possíveis alterações diafragmáticas após 12 horas em modelo animal ratos. O presente estudo observou em modelos animais ratos resultados contraditórios em relação a frequência de força diafragmática em modelo experimental com estímulos elétricos com frequência de 15, 30, 60, 90 e 120 Hz, nos grupos ventilação mecânica invasiva e pressão de suporte ventilatório (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012).

Os resultados da meta-análise demonstraram que a ventilação mecânica invasiva e pressão de suporte ventilatório em modelo animal nas análises da área de secção transversal das fibras do tipo I, IIa e IIb diafragmático de 12 horas não foram encontrados diferença estatisticamente significativa (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012). Indicando resultados controversos para presente meta-análise, com isso, os ajustes (modo, pressão, fluxo, frequência, acionadores de ciclagem inspiratória e expiratória) são importantes para minimizar possíveis alterações do músculo diafragmático, presença de patologias de base (insuficiência respiratória, COVID-19, DPOC entre outras), tempo prolongado da VMI e ventilação mecânica não invasiva e outros modos de suporte ventilatórios.

A relevância dos resultados da presente meta-análise em modelos animais é mostrar que o diafragma sendo o principal músculo esquelético responsável pela expansão pulmonar efetiva, sendo uma estrutura de tendão muscular e membranosa central, fina, em forma de cúpula, que separa as cavidades torácica e abdominal. Em condições normais avaliadas, a contração do diafragma aumenta a altura interna da cavidade torácica e provoca a inspiração de ar (Huang et al., 2022).

Com isso, a função diafragmática é um dos principais determinantes da capacidade de desmame ventilatório em pacientes em VMI. No entanto, o uso de VMI em modelos experimentais resulta em grande redução da capacidade de geração de força diafragmática juntamente com atrofia das fibras musculares do diafragma, condição denominada disfunção diafragmática induzida pelo ventilador (DDIV) (Zhang et al., 2021). Além disso, outras alterações são encontradas a DDIV em modelos animais como o aumento do estresse oxidativo e a proteólise exagerada no diafragma. Na presente meta-análise pode observar que os modelos de DDIV nos estudos incluídos estão relacionados com a literatura, assim auxiliando futuros estudos na identificação da disfunção diafragmática em animais (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012).

Portanto, diferentemente da VMI, que está relacionado com a inatividade do diafragma, ao contrário do modo ventilatório invasivo a PSV pode permitir a ativação dos músculos inspiratórios, além de ser um modo de suporte ventilatório confortável para pacientes, pois pode proporcionar uma maior adaptação ao paciente à respiração fisiológica (Liu et al., 2021).

4.1 Parâmetros Primários

Pacientes criticamente enfermos admitidos na UTI apresentam maiores chances de desenvolver rapidamente fraqueza muscular diafragmática. A fraqueza do diafragma contribui para o fracasso do desmame em humanos e animais submetidos a VMI e está associada ao aumento das taxas de mortalidade. Mostra-se a importância para estabelecer estratégias para prevenir ou tratar a fraqueza do diafragma, é crucial uma compreensão fundamental dos mecanismos celulares subjacentes (Hyatt et al., 2021).

Vários estudos em animais demonstraram que a manutenção de esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica alivia a VIDD em nível funcional ou celular/bioquímico. Isso sugere que os médicos devem encorajar a atividade diafragmática persistente, desde que seja compatível com o conforto adequado do paciente e as trocas gasosas. Assim em pacientes de Unidade de terapia intensiva sob cuidados intensivos, verifica-se a importância de configurações do ventilador

(modo, pressão, fluxo, frequência, acionadores de ciclagem inspiratória e expiratória) devem ser selecionadas com cuidadosamente. Sendo que configurações inadequadas do ventilador podem diminuir a eficiência da troca gasosa, induzir a dessincronia da relação paciente-ventilador e exacerbar alterações diafragmáticas diminuição de força, diminuição de área de secção transversal e dispneia. Assim é importante ressaltar que estudos mostram que o excesso de volume ou pressão aplicada pela VMI pode resultar em problemas ao músculo diafragmático (Ghiani et al., 2022; Goligher et al., 2019).

Outro ponto importante sobre os efeitos das configurações padrão de VMI, como volume corrente e nível de PEEP aplicada, também devem ser avaliados. Além disso, estudos em animais revelam que determinar se os novos modos de ventilação mecânica invasivos, como assistência ventilatória ajustada neuralmente (AVAN), ventilação de suporte adaptativo (VSA) e ventilação assistida proporcional (VAP), podem apresentar alguma vantagem sobre as formas mais tradicionais de ventilação mecânica invasiva. assistência ventilatória. Estudo revela que em humanos a diminuição da capacidade de geração de força com base na relação força-comprimento diafragmática, é de grande importância, onde o comprimento ideal para maior força diafragmática depende do volume pulmonar ser menor que a capacidade residual funcional, onde é identificada pela atividade dos músculos inspiratórios durante a expiração (Dassios et al., 2022; Shimatani et al., 2019).

Os resultados encontrados nos grupos submetidos a VMI e PSV da frequência de força analisadas na presente meta-análise com estímulos elétricos com frequência de (15, 30, 60, 90 e 120 Hz), podem ser explicados pela ativação e abertura do rianodina que libera Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático para o citosol das fibras musculares, desencadeando o acoplamento excitação-contração e o aumento da produção de força muscular. Notavelmente, a magnitude da liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático para o citosol é um determinante primário da quantidade de força gerada durante a contração muscular (Rossi et al., 2019). Além disso, outro dado importante observado nos estudos da meta-análise é que 12 horas de PSV resultaram em uma redução aproximada de 16% na produção da frequência de força diafragmática, enquanto 12 horas de VMI resultaram em uma redução aproximada de 24% segundo (M. B. Hudson et al., 2012). Outro estudo enfatiza que experimentos em ratos, auxiliam na compreensão dos efeitos fisiológicos e fisiopatológicos de disfunção diafragmática induzida pela VMI e demonstram a sua importância clínica para seres humanos (Luo et al., 2020).

Estudos têm mostrado que em modelos animais e em humanos, nas primeiras seis horas de VMI resultam em perda de força sem apresentar quaisquer modificações histológicas e morfológicas do músculo diafragmático, e posteriormente com aumento do tempo de permanência na VMI, 12 e 18 horas, as alterações podem ser de maiores na área de secção transversal que resultam em atrofia diafragmática aparecendo mais tarde. Assim apoiando a ideia de que a atrofia muscular diafragmática não pode ser explicada apenas pela fraqueza muscular diafragmática da VMI (Marin-Corral et al., 2019; Matecki et al., 2016). Atrofia diafragmática acontece rapidamente após o início da VMI, sendo que a área de seção transversal das fibras musculares diafragmáticas é reduzida em mais de 15 a 20% nas primeiras 12-18 horas de VMI em ratos e humanos, acima disso, altas taxas de atrofia muscular diafragmática podem ser induzidas por tempo prolongado de VMI e são impulsionadas por uma cascata das proteólises ou estresse oxidativo acelerada (Hyatt et al., 2022; Hyatt & Powers, 2020).

Outra alteração importante, é a atrofia muscular diafragmática devido à assistência respiratória excessiva e as formas de ventilação estão associadas com redução da área de secção transversal das fibras musculares em comparação com animais controle não ventilados, reforçando achados anteriores de que a ventilação mecânica invasiva é associada à atrofia do diafragma. Estudos mostram que assistência respiratória não é utilizada como tratamento, mas sim como um suporte de ventilatório de vida ajustes finos são necessários de VMI e PSV desde que não deixe sobre ou sub assistência ventilatório por períodos prolongados (Goligher et al., 2019; Saunders et al., 2022).

Estudos em humanos mostraram como VMI em um suporte inspiratório excessivo pode causar atrofia da área de secção transversal das fibras do tipo I, IIa e IIb diafragmáticas, devido à pressão excessiva a longo prazo pode causar alterações estruturais nos músculos respiratórios (Formenti et al., 2020; Nakanishi et al., 2019). Além disso, outros efeitos estão associados ao suporte ventilatório em pacientes, o aumento induzido pela pressão positiva expiratória final (PEEP) no volume pulmonar

expiratório final, assim achatando a cúpula diafragmática a atuarem em menor comprimento durante o ciclo respiratório, com isso o comprimento causa adaptações estruturais nas fibras musculares do diafragma, seja pela perda do número de sarcômeros desencadeando em menores unidades contráteis para manter a sobreposição original dos filamentos grossos à base de miosina e filamentos finos à base de actina ou pela própria redução do comprimento dos filamentos grossos e/ou finos, direcionando adaptações do comprimento da fibra diafragmáticas sendo moduladas pela proteína estrutural titina, uma proteína gigante que se estende por todo o comprimento do meio sarcômero, formando um filamento longo da miofibrila e funciona como uma mola molecular que desenvolve tensão quando o comprimento do sarcômero muda (Lindqvist et al., 2018).

O número de pacientes que necessitam de VMI e PSV e ou outros modos de suporte ventilatório globalmente está aumentando, com consequências para os sistemas de saúde. Na meta-análise pode-se verificar que comparando a VMI e PSV, não houve diferenças significativas na frequência de força e na área de secção transversal das fibras do tipo I, IIa, IIb, potencial fatores de risco para DDIIV são existentes, porém necessita de mais estudos para elucidar os mecanismos relacionados aos modos de suporte ventilatório (Bruells et al., 2016; M. B. Hudson et al., 2012; Liu et al., 2020).

4.2. Parâmetros secundários

Altas taxas de mortalidade e dias prolongados de ventilação associados à ventilação mecânica invasiva relatados em pacientes humanos com COVID-19 devido a necessidade de suporte ventilatório. Além disso, pesquisas em humanos com síndrome da insuficiência respiratória aguda observaram que outros modos ventilatórios podem ser limitados por volume e pressão, assim parâmetros respiratórios adequados podem impedir os esforços espontâneos vigorosos, minimizando a pressão transpulmonar, consequentemente proporcionando menor tempo de permanência na UTI (van Haren et al., 2019). Portanto, deve-se sempre optar por utilizar o modo ventilatório mais adequado ao paciente, levando em conta a doença de base, as condições hemodinâmicas, o objetivo pelo qual se instala o ventilador e a aptidão em manusear o modo ventilatório escolhido (M. B. Hudson et al., 2012; Sullivan et al., 2022).

Além disso, pesquisas mostram que a PSV é utilizada para pacientes com dificuldade de desmame da ventilação mecânica invasiva. Assim o principal achado é que, nesses pacientes, a pressão de suporte ventilatório auxilia na melhora clínica, diminuindo a duração do desmame, em consequência aumentando os dias livres da VMI nos dias 14 e 28 e aumentando as chances da probabilidade de sucesso no desmame. Já na VMI, o estresse oxidativo pode desencadear um sinal para ativar proteases e promover a perda de proteína muscular do diafragma (M. B. Hudson et al., 2012). Podemos observar que o aumento nas proteínas oxidadas e na peroxidação lipídica diafragmática devido ao VMI, torna os sarcômeros mais suscetíveis à quebra pelo sistema de proteases (Bruells et al., 2016). O dano oxidativo diafragmático encontrado em modelos animais com a VMI prolongado resulta na oxidação de vários componentes celulares, incluindo proteínas contráteis (M. B. Hudson et al., 2012; Hyatt et al., 2022).

A atividade diafragmática de calpaina-1 foi significativamente maior no grupo VMI em comparação com o PSV (M. B. Hudson et al., 2012). Estudo revela que biópsias do músculo diafragmático humano, e modelos experimentais animais são necessários para investigar o(s) mecanismo(s) responsável(is) pela disfunção diafragmática. Além de que experimentos atuais usando modelo animal para testar a hipótese de que a ativação da calpaina pode desempenhar um papel essencial no estresse oxidativo induzido por VMI e no desenvolvimento de alterações diafragmáticas. Ratos como modelo experimental são utilizados porque os músculos diafragmáticos de rato e humano apresentam características anatômicas semelhantes,

características funcionais, composição do tipo de fibra no desenvolvimento da disfunção diafragmática, acredita-se que a função primária das calpaínas pode auxiliar em outros sistemas proteolíticos no turnover proteico e as calpaínas ativas desempenham um papel na atrofia muscular diafragmática (Hyatt et al., 2021, 2022; Hyatt & Powers, 2020).

A Caspase-3 foi significativamente maior no grupo VMI em comparação com o PSV (M. B. Hudson et al., 2012). Estudo desenvolvido em coelhos observou que o modo PSV, atenuou a atividade da caspase-3, que é acompanhada por um aumento tanto do estresse oxidativo quanto da atividade da protease (Ge et al., 2015). Outro estudo mostra que as PSV em ratos acarreta em menor redução da força diafragmática, porém o mesmo estudo mostra que o estresse oxidativo e a proteólise causados pela VMI foram minimizados (Bruells et al., 2016). A atrofia diafragmática foi observado 12 horas após a VMI em estudos com animais e humanos (Shimatani et al., 2019; Smuder et al., 2015). O esforço respiratório espontâneo deve ser preservado como forma de prevenir alterações relacionados a disfunção diafragmática, e modos cada vez mais assistidos, como a pressão de suporte, são amplamente utilizados na prática clínica (Shimatani et al., 2019).

Assim, ao utilizar os modos ventilatórios VMI e PSV em animais como modelo experimental devemos levar em consideração ajustes ventilatórios e condições hemodinâmicas. Na presente meta-análise, a proteassoma 20S foi significativamente maior no grupo VMI em comparação com o PSV (M. B. Hudson et al., 2012). Os achados são consistentes com a noção de que o estresse oxidativo é um requisito para a ativação das proteases induzida por VMI no diafragma. No entanto, é interessante que, embora 12 horas de PSV não tenham sido associadas com dano oxidativo diafragmático ou ativação de protease (M. B. Hudson et al., 2012), corroboram com os resultados de que a VMI prolongada pode ativar todos os quatro principais sistemas proteolíticos (ou seja, ubiquitina-proteassoma, autofagia, caspase-3 e calpaína) dentro das fibras diafragmáticas (Hyatt et al., 2022; Levine et al., 2013; Powers et al., 2013).

4.3 Avaliação de Risco de Viés

Neste trabalho de revisão, buscamos selecionar estudos com alta qualidade metodológica, e após rígido critério de avaliação, chegamos a dois estudos que preencheram os critérios de inclusão. Dentre os trabalhos primários eleitos para as meta-análises, os estudos selecionados descreveram a relação dose/resposta investigada; randomização do experimento; tempo de tratamento investigado; monitoramento de parâmetros fisiológicos; cegamento dos resultados; e avaliação de pelo menos dois resultados. Acreditamos que estes cuidados metodológicos aumentam a qualidade dos resultados primários de cada estudo e reduz o risco desses vieses. Não obstante ao rigor, incluímos estudos com resultados positivos e / ou negativos quando se referem aos benefícios da PSV sobre a frequência de força diafragmática (N/cm^2), área de secção transversal (μm^2).

Além disso, o número de estudos incluídos com base nos critérios de inclusão e exclusão pode ser um fator limitante, pois dois parâmetros primários apenas foram incluídos para análise. Alguns parâmetros importantes nos parâmetros gasométricos não foram meta-analisados devido ao formato da apresentação dos dados, que impossibilitaram uma análise quantitativa. Embora os estudos tenham sido cuidadosamente selecionados com observância da relevância para o objetivo da pesquisa, a PSV na frequência da força do diafragma e a AST de fibras tipo I, IIa e IIx/b diafragmática não diferiram nos estudos, e acreditamos que esse fator foi decisivo colaborador na heterogeneidade dos resultados, o que não diminui a importância do resultado global da avaliação dos efeitos, cujas meta-análises demonstraram a importância da PSV durante o curso de ventilação mecânica invasiva pode ajudar a manter a força muscular do diafragma e, mais particularmente, a prevenir e/ou minimizar a atrofia do diafragma.

5. Limitações

Os pontos fortes desta revisão sistemática relacionam-se à ampla estratégia de pesquisa bibliográfica usada para identificar as evidências disponíveis para responder à questão da pesquisa. Esta é a primeira revisão sistemática com meta-análise que avalia sistematicamente estudos em animais publicados, no qual utilizou indutores consagrados de características semelhantes ao VMI e os efeitos PSV como potencial reversor dessas características. Além disso, o desenvolvimento e fundamentação desta revisão foi baseada na inclusão de estudos avaliados por meio de rigorosas ferramentas de qualidade metodológica. No entanto, as revisões sistemáticas estão sujeitas a certas desvantagens e limitações metodológicas que devem ser reconhecidas à luz dos achados. Nessa revisão sistemática com meta-análise alguns parâmetros similares ao comportamento da VMI não foram meta-analisados devido ao formato de apresentação dos dados, o que impossibilitou a análise quantitativa, ou ainda, ratos machos (Juybari et al., 2020). A duração do tempo de VMI e PSV dos experimentos nos estudos incluídos nessa revisão sistemática foi de 12 horas e o número de ratos nos grupos tratamento e controle foi baixo, o que aumentou a variabilidade dos resultados, podendo ter contribuído com o nível de evidência desse estudo. No entanto, pode não estarem algumas informações claramente relatadas nos artigos originais. Outro ponto importante a inclusão de estudos com características específicas, como os realizados com diferentes modos ventilatórios. A importância dos resultados mais homogêneos auxiliaria o presente estudo com resultado mais significativos na presente meta-análise, assim os estudos incluídos apresentam uma heterogeneidade muito alta observando resultados contraditórios não podem ser excluídos, meta-análise., futuros estudos são necessários para minimizar possíveis interferências nos resultados diafragmáticos.

6 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática com meta-análise revela não existir diferença entre VMI e PSV em parâmetros relacionados à força diafragmática com estímulos elétricos com frequência de 15, 30, 60, 90 e 120 Hz e área de secção transversal das fibras do tipo I, IIa e IIb diafragmático até 12 H, como modelo pré-clínico. Novos estudos deverão ser realizados para aumentar o nível de evidência.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições do autor. H.R.S.C., H.B.N e M.N.R. projetaram a pesquisa, analisaram os dados e escreveram o manuscrito. H.R.S.C., H.B.N e M.N.R. realizaram a pesquisa bibliográfica. R.G. conduziu a análise estatística. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

FINANCIAMENTO

Não houve financiamento direto para este estudo. Todos os autores não relatam interesses financeiros ou potenciais conflitos de interesse.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Do Departamento de Ciências Funcionais, Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência Hermann Bremer Neto, Ph.D., Departamento de Ciências Funcionais, Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Rua José Bongiovani, 700, Cidade Universitária, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil, CEP 19050-920; E-mail: hermann@unoeste.br

6 REFERENCIAS

- Agten, A., Maes, K., Smuder, A., Powers, S. K., Decramer, M., & Gayan-Ramirez, G. (2011). N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation*. *Critical Care Medicine*, 39(4), 777–782. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206cca9>
- Baujat, B., Mahé, C., Pignon, J.-P., & Hill, C. (2002). A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. *Statistics in Medicine*, 21(18), 2641–2652. <https://doi.org/10.1002/sim.1221>
- Breuer, T., Maes, K., Rossaint, R., Marx, G., Scheers, H., Bergs, I., Bleilevens, C., Gayan-Ramirez, G., & Bruells, C. S. (2015). Sevoflurane exposure prevents diaphragmatic oxidative stress during mechanical ventilation but reduces force and affects protein metabolism even during spontaneous breathing in a rat model. *Anesthesia and Analgesia*, 121(1), 73–80. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000736>
- Bruells, C. S., Bergs, I., Rossaint, R., Du, J., Bleilevens, C., Goetzenich, A., Weis, J., Wiggs, M. P., Powers, S. K., & Hein, M. (2014). Recovery of Diaphragm Function following Mechanical Ventilation in a Rodent Model. *PLoS ONE*, 9(1), e87460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087460>
- Bruells, C. S., Breuer, T., Maes, K., Bergs, I., Bleilevens, C., Marx, G., Weis, J., Gayan-Ramirez, G., & Rossaint, R. (2016). Influence of weaning methods on the diaphragm after mechanical ventilation in a rat model. *BMC Pulmonary Medicine*, 16(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0285-2>
- Bruells, C. S., Maes, K., Rossaint, R., Thomas, D., Cielen, N., Bergs, I., Bleilevens, C., Weis, J., & Gayan-Ramirez, G. (2014). Sedation Using Propofol Induces Similar Diaphragm Dysfunction and Atrophy during Spontaneous Breathing and Mechanical Ventilation in Rats. *Anesthesiology*, 120(3), 665–672. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000125>
- Dassios, T., Vervenioti, A., & Dimitriou, G. (2022). Respiratory muscle function in the newborn: a narrative review. *Pediatric Research*, 91(4), 795–803. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01529-z>
- Demoule, A., Jung, B., Prodanovic, H., Molinari, N., Chanques, G., Coirault, C., Matecki, S., Duguet, A., Similowski, T., & Jaber, S. (2013). Diaphragm Dysfunction on Admission to the Intensive Care Unit. Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Impact—A Prospective Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(2), 213–219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1668OC>
- DeRuisseau, K. C., Kavazis, A. N., Deering, M. A., Falk, D. J., Van Gammeren, D., Yimlamai, T., Ordway, G. A., & Powers, S. K. (2005). Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1314–1321. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00993.2004>
- Dot, I., Pérez-Teran, P., Samper, M.-A., & Masclans, J.-R. (2017). Disfunción diafragmática: una realidad en el paciente ventilado mecánicamente. *Archivos de Bronconeumología*, 53(3), 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.07.008>
- Eyenga, P., Roussel, D., Rey, B., Ndille, P., Teulier, L., Eyenga, F., Romestaing, C., Morel, J., Gueguen-Chaignon, V., & Sheu, S.-S. (2021). Mechanical ventilation preserves diaphragm mitochondrial function in a rat sepsis model. *Intensive Care Medicine Experimental*, 9(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00384-w>
- Formenti, P., Umbrello, M., Dres, M., & Chiumello, D. (2020). Ultrasonographic assessment of parasternal intercostal muscles during mechanical ventilation. *Annals of Intensive Care*, 10(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00735-y>
- Gayan-Ramirez, G., de Paepe, K., Cadot, P., & Decramer, M. (2003). Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Medicine*, 29(5), 825–833. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1688-0>
- Gayan-Ramirez, G., Testelmans, D., Maes, K., Rácz, G. Z., Cadot, P., Zádor, E., Wuytack, F., & Decramer, M. (2005). Intermittent spontaneous breathing protects the rat diaphragm from mechanical ventilation effects*. *Critical Care Medicine*, 33(12), 2804–2809. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000191250.32988.A3>
- Ge, H., Xu, P., Zhu, T., Lu, Z., Yuan, Y., Zhou, J., & Ying, K. (2015). High-level pressure support ventilation attenuates ventilator-induced diaphragm dysfunction in rabbits. *American Journal of the Medical Sciences*, 350(6), 471–478. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000596>
- Ghiani, A., Paderewska, J., Walcher, S., Tsitouras, K., Neurohr, C., & Kneidinger, N. (2022). Mechanical power normalized to lung-thorax compliance indicates weaning readiness in prolonged ventilated patients. *Scientific Reports*, 12(1), 6.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-03960-y>

- Goligher, E. C., Brochard, L. J., Reid, W. D., Fan, E., Saarela, O., Slutsky, A. S., Kavanagh, B. P., Rubenfeld, G. D., & Ferguson, N. D. (2019). Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(1), 90–98. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30366-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30366-7)
- Goligher, E. C., Jonkman, A. H., Dianti, J., Vaporidi, K., Beitler, J. R., Patel, B. K., Yoshida, T., Jaber, S., Dres, M., Mauri, T., Bellani, G., Demoule, A., Brochard, L., & Heunks, L. (2020). Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort. *Intensive Care Medicine*, 46(12), 2314–2326. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06288-9>
- Güldner, A., Kiss, T., Serpa Neto, A., Hemmes, S. N. T., Canet, J., Spieth, P. M., Rocco, P. R. M., Schultz, M. J., Pelosi, P., & Gama de Abreu, M. (2015). Intraoperative Protective Mechanical Ventilation for Prevention of Postoperative Pulmonary Complications. *Anesthesiology*, 123(3), 692–713. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000754>
- Harrell, F. E., R Development Core Team, & Harrell, F. E. (2015). R Software. In *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (3.3.2; pp. 127–142). https://doi.org/10.1007/978-3-319-19425-7_6
- Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T. A., & Ebert, D. D. (2021). Doing Meta-Analysis with R. In *Doing Meta-Analysis with R*. Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/9781003107347>
- Huang, H.-Y., Huang, C., & Li, L. (2022). Prolonged Mechanical Ventilation: Outcomes and Management. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2451. <https://doi.org/10.3390/jcm11092451>
- Hudson, M. B., Smuder, A. J., Nelson, W. B., Bruells, C. S., Levine, S., & Powers, S. K. (2012). Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Critical Care Medicine*, 40(4), 1254–1260. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823c8cc9>
- Hudson, Matthew B., Smuder, A. J., Nelson, W. B., Bruells, C. S., Levine, S., & Powers, S. K. (2012). Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Critical Care Medicine*, 40(4), 1254–1260. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823c8cc9>
- Hyatt, H. W., Ozdemir, M., Bomkamp, M. P., & Powers, S. K. (2022). Activation of Calpain Contributes to Mechanical Ventilation-Induced Depression of Protein Synthesis in Diaphragm Muscle. *Cells*, 11(6), 1028. <https://doi.org/10.3390/cells11061028>
- Hyatt, H. W., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Nguyen, B. L., Deminice, R., & Powers, S. K. (2021). Calpains play an essential role in mechanical ventilation-induced diaphragmatic weakness and mitochondrial dysfunction. *Redox Biology*, 38(November 2020), 101802. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101802>
- Hyatt, H. W., & Powers, S. K. (2020). Disturbances in Calcium Homeostasis Promotes Skeletal Muscle Atrophy: Lessons From Ventilator-Induced Diaphragm Wasting. *Frontiers in Physiology*, 11(December), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.615351>
- Iwashita, Y., Yamashita, K., Ikai, H., Sanui, M., Imai, H., & Imanaka, Y. (2018). Epidemiology of mechanically ventilated patients treated in ICU and non-ICU settings in Japan: a retrospective database study. *Critical Care*, 22(1), 329. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2250-3>
- Jaber, S., Jung, B., Matecki, S., & Petrof, B. J. (2011). Clinical review: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction - human studies confirm animal model findings! *Critical Care*, 15(2), 206. <https://doi.org/10.1186/cc10023>
- Jansen, D., Jonkman, A. H., Vries, H. J. de, Wennen, M., Elshof, J., Hoofs, M. A., van den Berg, M., Man, A. M. E. de, Keijzer, C., Scheffer, G.-J., van der Hoeven, J. G., Girbes, A., Tuinman, P. R., Marcus, J. T., Ottenheijm, C. A. C., & Heunks, L. (2021). Positive end-expiratory pressure affects geometry and function of the human diaphragm. *Journal of Applied Physiology*, 131(4), 1328–1339. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00184.2021>
- Juybari, K. B., Sepehri, G., Meymandi, M. S., Vakili Shahrabaki, S. S., Moslemizadeh, A., Saeedi, N., Aminzadeh, A., Nozari, M., Khaksari, M., Haghpanah, T., & Bashiri, H. (2020). Sex dependent alterations of resveratrol on social behaviors and nociceptive reactivity in VPA-induced autistic-like model in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 81(June), 106905. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106905>
- Kim, W. Y., Suh, H. J., Hong, S.-B., Koh, Y., & Lim, C.-M. (2011). Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation*. *Critical Care Medicine*, 39(12), 2627–2630. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182266408>
- Krauth, D., Woodruff, T. J., & Bero, L. (2013). Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: A systematic review. *Environmental Health Perspectives*, 121(9), 985–992. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206389>

- Krishnakumar, M., Muthuchellappan, R., & Chakrabarti, D. (2021). Diaphragm Function Assessment During Spontaneous Breathing Trial in Patients with Neuromuscular Diseases. *Neurocritical Care*, *34*(2), 382–389. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01141-9>
- Lassola, S., Miori, S., Sanna, A., Cucino, A., Magnoni, S., & Umbrello, M. (2021). Central venous pressure swing outperforms diaphragm ultrasound as a measure of inspiratory effort during pressure support ventilation in COVID-19 patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *1*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s10877-021-00674-4>
- Le Dinh, M., Carreira, S., Obert, J., Gayan-Ramirez, G., Riou, B., Beuvin, M., Similowski, T., Coirault, C., & Demoule, A. (2018). Prolonged mechanical ventilation worsens sepsis-induced diaphragmatic dysfunction in the rat. *PLOS ONE*, *13*(8), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200429>
- Levine, S., Nguyen, T., Friscia, M. E., Budak, M. T., Rothenberg, P., Zhu, J., Sachdeva, R., Sonnad, S., Kaiser, L. R., Rubinstein, N. A., Powers, S. K., & Shrager, J. B. (2013). Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans. *The New England Journal of Medicine*, *358*(13), 485–493.
- Li, L.-F., Yu, C.-C., Huang, H.-Y., Wu, H.-P., Chu, C.-M., Huang, C.-Y., Liu, P.-C., & Liu, Y.-Y. (2021). Suppression of Hypoxia-Inducible Factor 1 α by Low-Molecular-Weight Heparin Mitigates Ventilation-Induced Diaphragm Dysfunction in a Murine Endotoxemia Model. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(4), 1702. <https://doi.org/10.3390/ijms22041702>
- Li, S.-P., Zhou, X.-L., & Zhao, Y. (2020). Sedation with midazolam worsens the diaphragm function than dexmedetomidine and propofol during mechanical ventilation in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *121*(August 2019), 109405. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109405>
- Lindqvist, J., van den Berg, M., van der Pijl, R., Hooijman, P. E., Beishuizen, A., Elshof, J., de Waard, M., Girbes, A., Spoelstra-de Man, A., Shi, Z.-H., van den Brom, C., Bogaards, S., Shen, S., Strom, J., Granzier, H., Kole, J., Musters, R. J. P., Paul, M. A., Heunks, L. M. A., & Ottenheijm, C. A. C. (2018). Positive End-Expiratory Pressure Ventilation Induces Longitudinal Atrophy in Diaphragm Fibers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *198*(4), 472–485. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1917OC>
- Liu, L., Xu, X.-T., Yu, Y., Sun, Q., Yang, Y., & Qiu, H.-B. (2021). Neural control of pressure support ventilation improved patient-ventilator synchrony in patients with different respiratory system mechanical properties: a prospective, crossover trial. *Chinese Medical Journal*, *134*(3), 281–291. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001357>
- Liu, L., Xu, X., Sun, Q., Yu, Y., Xia, F., Xie, J., Yang, Y., Heunks, L., & Qiu, H. (2020). Neurally Adjusted Ventilatory Assist versus Pressure Support Ventilation in Difficult Weaning. *Anesthesiology*, *132*(6), 1482–1493. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003207>
- Luo, Z., Han, S., Sun, W., Wang, Y., Liu, S., Yang, L., Pang, B., Jin, J., Chen, H., Cao, Z., & Ma, Y. (2020). Maintenance of spontaneous breathing at an intensity of 60%–80% may effectively prevent mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction. *PLOS ONE*, *15*(3), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229944>
- Macleod, M. R., Lawson McLean, A., Kyriakopoulou, A., Serghiou, S., de Wilde, A., Sherratt, N., Hirst, T., Hemblade, R., Babor, Z., Nunes-Fonseca, C., Potluru, A., Thomson, A., Baginskitaie, J., Egan, K., Vesterinen, H., Currie, G. L., Churilov, L., Howells, D. W., & Sena, E. S. (2015). Risk of Bias in Reports of In Vivo Research: A Focus for Improvement. *PLOS Biology*, *13*(10), e1002273. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002273>
- Maes, K., Testelmans, D., Cadot, P., DeRuisseau, K., Powers, S. K., Decramer, M., & Gayan-Ramirez, G. (2008). Effects of Acute Administration of Corticosteroids during Mechanical Ventilation on Rat Diaphragm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *178*(12), 1219–1226. <https://doi.org/10.1164/rccm.200702-296OC>
- Marin-Corral, J., Dot, I., Bogaña, M., Cecchini, L., Zapatero, A., Gracia, M. P., Pascual-Guardia, S., Vilà, C., Castellví, A., Pérez-Terán, P., Gea, J., & Masclans, J. R. (2019). Structural differences in the diaphragm of patients following controlled vs assisted and spontaneous mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*, *45*(4), 488–500. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05566-5>
- Matecki, S., Dridi, H., Jung, B., Saint, N., Reiken, S. R., Scheuermann, V., Mrozek, S., Santulli, G., Umanskaya, A., Petrof, B. J., Jaber, S., Marks, A. R., & Lacampagne, A. (2016). Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Vol. 113, Issue 32, pp. 9069–9074). <https://doi.org/10.1073/pnas.1609707113>
- Mathias Harrer, Cuijpers, P., Furukawa, T., & Ebert, D. D. (2019). *dmetar: Companion R Package For The Guide 'Doing Meta-Analysis in R*. R Package Version 0.0.9000.
- Moroz, N., Maes, K., Leduc-Gaudet, J.-P., Goldberg, P., Petrof, B. J., Mayaki, D., Vassilakopoulos, T., Rassier, D., Gayan-Ramirez, G., & Hussain, S. N. (2019). Oxidants Regulated Diaphragm Proteolysis during Mechanical Ventilation in Rats. *Anesthesiology*, *131*(3), 605–618. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002837>

- Na, S. J., Ko, R.-E., Nam, J., Ko, M. G., & Jeon, K. (2022). Comparison between pressure support ventilation and T-piece in spontaneous breathing trials. *Respiratory Research*, 23(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01942-w>
- Nakanishi, N., Oto, J., Ueno, Y., Nakataki, E., Itagaki, T., & Nishimura, M. (2019). Change in diaphragm and intercostal muscle thickness in mechanically ventilated patients: a prospective observational ultrasonography study. *Journal of Intensive Care*, 7(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0410-4>
- Peñuelas, O., Keough, E., López-Rodríguez, L., Carriedo, D., Gonçalves, G., Barreiro, E., & Lorente, J. Á. (2019). Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanisms lead to therapeutic alternatives in the critically ill. *Intensive Care Medicine Experimental*, 7(S1), 48. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0259-9>
- Pinto, E. F., Santos, R. S., Antunes, M. A., Maia, L. A., Padilha, G. A., de A. Machado, J., Carvalho, A. C. F., Fernandes, M. V. S., Capelozzi, V. L., de Abreu, M. G., Pelosi, P., Rocco, P. R. M., & Silva, P. L. (2020). Static and Dynamic Transpulmonary Driving Pressures Affect Lung and Diaphragm Injury during Pressure-controlled versus Pressure-support Ventilation in Experimental Mild Lung Injury in Rats. *Anesthesiology*, 132(2), 307–320. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003060>
- Powers, S. K., Wiggs, M. P., Sollanek, K. J., & Smuder, A. J. (2013). Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 305(5), R464–R477. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00231.2013>
- Rodrigues, R. R., Ambrósio, A. M., Engbruch, A. M., Gonçalves, L. A., Villela, P. A., Sanchez, A. F., & Fantoni, D. T. (2022). Intraoperative Protective Mechanical Ventilation in Dogs: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Veterinary Science*, 9(March), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.842613>
- Rossi, A., Pizzo, P., & Filadi, R. (2019). Calcium, mitochondria and cell metabolism: A functional triangle in bioenergetics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1866(7), 1068–1078. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.016>
- Saunders, R., Davis, J. A., & Bosma, K. J. (2022). Proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors for mechanical ventilation: a cost-utility analysis. *CMAJ Open*, 10(1), E126–E135. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20210078>
- Scharffenberg, M., Moraes, L., Güldner, A., Huhle, R., Braune, A., Zeidler-Rentzsch, I., Kasper, M., Kunert-Keil, C., Koch, T., Pelosi, P., Rocco, P. R. M., Gama de Abreu, M., & Kiss, T. (2021). Comparative effects of neurally adjusted ventilatory assist and variable pressure support on lung and diaphragmatic function in a model of acute respiratory distress syndrome. *European Journal of Anaesthesiology*, 38(1), 32–40. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001261>
- Shi, Z., Zhou, J.-X., & Heunks, L. (2022). Diaphragm-Protective Mechanical Ventilation: Saving the Diaphragm from the Detrimental Effects of Mechanical Ventilation. *Journal of Translational Critical Care Medicine*, 4(1), 5. <https://doi.org/10.4103/JTCCM-D-21-00017>
- Shimatani, T., Shime, N., Nakamura, T., Ohshimo, S., Hotz, J., & Khemani, R. G. (2019). Neurally adjusted ventilatory assist mitigates ventilator-induced diaphragm injury in rabbits. *Respiratory Research*, 20(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1265-x>
- Smuder, A. J., Sollanek, K. J., Min, K., Nelson, W. B., & Powers, S. K. (2015). Inhibition of Forkhead BoxO-Specific Transcription Prevents Mechanical Ventilation-Induced Diaphragm Dysfunction. *Critical Care Medicine*, 43(5), e133–e142. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000928>
- Soták, M., Roubík, K., Henlín, T., & Tyll, T. (2021). Phrenic nerve stimulation prevents diaphragm atrophy in patients with respiratory failure on mechanical ventilation. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 314. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01677-2>
- Sullivan, Z. P., Zazzeron, L., Berra, L., Hess, D. R., Bittner, E. A., & Chang, M. G. (2022). Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: when, for whom, and how? *Journal of Intensive Care*, 10(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40560-021-00593-1>
- Taniguchi, H., Ohya, A., Yamagata, H., Iwashita, M., Abe, T., & Takeuchi, I. (2022). Prolonged mechanical ventilation in patients with severe COVID-19 is associated with serial modified-lung ultrasound scores: A single-centre cohort study. *PLOS ONE*, 17(7), e0271391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271391>
- Testelmans, D., Maes, K., Wouters, P., Gosselin, N., Deruisseau, K., Powers, S., Sciote, R., Decramer, M., & Gayan-Ramirez, G. (2006). Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Critical Care Medicine*, 34(12), 3018–3023. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000245783.28478.AD>
- van Haren, F., Pham, T., Brochard, L., Bellani, G., Laffey, J., Dres, M., Fan, E., Goligher, E. C., Heunks, L., Lynch, J., Wrigge, H., & McAuley, D. (2019). Spontaneous Breathing in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, 47(2), 229–238. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003519>

- Wenzel, C., Schmidt, J., Urban, G., Schumann, S., & Spassov, S. G. (2021). Mechanical ventilation restores blood gas homeostasis and diaphragm muscle strength in ketamine/medetomidine-anaesthetized rats. *Experimental Physiology*, *106*(2), 396–400. <https://doi.org/10.1113/EP089141>
- Yang, L., Luo, J., Bourdon, J., Lin, M.-C., Gottfried, S. B., & Petrof, B. J. (2002). Controlled Mechanical Ventilation Leads to Remodeling of the Rat Diaphragm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*(8), 1135–1140. <https://doi.org/10.1164/rccm.2202020>
- Yang, M., Wang, H., Han, G., Chen, L., Huang, L., Jiang, J., & Li, S. (2013). Phrenic nerve stimulation protects against mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Muscle & Nerve*, *48*(6), 958–962. <https://doi.org/10.1002/mus.23850>
- Yu, X.-S., & Pan, J.-Y. (2020). A narrative review of driving pressure as a monitoring indicator during mechanical ventilation with spontaneous breathing. *Annals of Palliative Medicine*, *9*(5), 3522–3527. <https://doi.org/10.21037/apm-19-284>
- Zhang, B., Li, P., Li, J., Liu, X., & Wu, W. (2021). Effect of Oxidative Stress on Diaphragm Dysfunction and Exercise Intervention in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Physiology*, *12*(June), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.684453>
- Zhou, Z., Zhang, Y., Zheng, P., Chen, X., & Yang, Y. (2013). Starch structure modulates metabolic activity and gut microbiota profile. *Anaerobe*, *24*(1), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.09.012>

ANEXOS

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA INSTITUCIONAL (CAPI) - UNOESTE

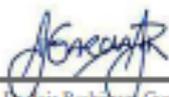
UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PPG - Programa de Pesquisa de Pós-Graduação
PEIC - Programa Especial de Iniciação Científica**Parecer Final**

Declaramos para os devidos fins que o Projeto de Pesquisa intitulado "EFEITOS DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NO MÚSCULO DIAFRAGMÁTICO EM MODELO ANIMAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA", cadastrado na Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (CPDI) sob o número nº 5698 e tendo como participante(s) HELIARD RODRIGUES DOS SANTOS CAETANO (discente), WEBER GUTEMBERG ALVES DE OLIVEIRA (discente), MARCOS NATAL RUFINO (discente), ANA CLARA DE CRISTOFANO SILVA (discente), ISABELA COSTA YOKOYAMA (discente), HERMANN BREMER NETO (orientador responsável), foi avaliado e APROVADO pelo COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA INSTITUCIONAL (CAPI) da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE de Presidente Prudente/SP.

Presidente Prudente, 26 de Junho de 2020.



Prof. D. Jair Rodrigues Garcia Jr.
Coordenador Científico da CPDI

ANEXO B

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA: ARTIGO 1 E 2

Register Login

RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT

HOME CURRENT ARCHIVES ABOUT ▾
SEARCH

About the Journal

The Research, Society and Development journal (whose abbreviated title is Res., Soc. Dev.) is a multidisciplinary scientific publication focused on promoting the social, scientific and technological development through the publication of the findings that have occurred in different areas. This is a monthly journal, which publishes various types of manuscript, such as scientific articles, reviews and case teaching in diversified areas of knowledge. The journal receives many contributions in Portuguese, or English or Spanish, (or other language on request) from researchers in the area of Teaching, which allows to evaluate and publish also educational objects.

Ad hoc revisors 2021

We thank all of the more than 2,500 “ad hoc” reviewers who contributed to this Journal (double-blind peer review) during the year 2021.

[Reviewers 2021](#) [Publons](#)

JOURNAL METRICS

Índice H5 (Google Metrics): 14 (2021)

Score CiteFactor: 1.78 (2020-21)

LANGUAGE

English

Español (España)

Português (Brasil)

Submissions

[Login](#) or [Register](#) to make a submission.

Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

- The file in Microsoft Word submitted to the Journal **does not have** the names of the authors; The contribution is original and unpublished, and is not being evaluated for publication by another journal; The text follows the style standards and bibliographic requirements described in [Author Guidelines](#).
- Publication cost (APC) | For Brazilian authors, the publication fee is R \$ 300,00 BRL (three hundred reais). For other authors, the publication fee is US\$ 100,00 (one hundred American dollars). The publication fee is charged only for accepted papers. **There is no submission fee.**

Author Guidelines

1) Text structure:

- Title in this sequence: English, Portuguese and Spanish.

- The authors of the article (must be placed in this sequence: name, ORCID, institution, e-mail). NOTE: The ORCID number is individual for each author, and it is necessary for registration at the DOI, and in case of error, it is not possible to register at the DOI).
- Abstract and Keywords in this sequence: Portuguese, English and Spanish (the abstract must contain the objective of the article, methodology, results and conclusion of the study. It must have between 150 and 250 words);
- Body of the text (must contain the sections: 1. Introduction, in which there is context, problem studied and objective of the article; 2. Methodology used in the study, as well as authors supporting the methodology; 3. Results (or alternatively, 3. Results and Discussion, renumbering the other subitems), 4. Discussion and, 5. Final considerations or Conclusion);
- References: (Authors, the article must have at least 20 references as current as possible. Both the citation in the text and the item of References, use the formatting style of the APA - American Psychological Association. References must be complete and updated Placed in ascending alphabetical order, by the surname of the first author of the reference, they must not be numbered, they must be placed in size 8 and 1.0 spacing, separated from each other by a blank space).

2) Layout:

- Word format (.doc);
- Written in 1.5 cm space, using Times New Roman font 10, in A4 format and the margins of the text must be lower, upper, right and left of 1.5 cm .;
- Indents are made in the text editor ruler (not by the TAB key);
- Scientific articles must be longer than 5 pages.

3) Figures:

The use of images, tables and illustrations must follow common sense and, preferably, the ethics and axiology of the scientific community that discusses the themes of the manuscript. Note: the maximum file size to be submitted is 10 MB (10 mega).

Figures, tables, charts etc. (they must have their call in the text before they are inserted. After their insertion, the source (where the figure or table comes from) and a comment paragraph in which to say what the reader must observe is important in this resource The figures, tables and charts ... must be numbered in ascending order, the titles of the tables, figures or charts must be placed at the top and the sources at the bottom.

4) Authorship:

The word file sent at the time of submission must NOT have the names of the authors.

All authors need to be included only in the journal's system and in the final version of the article (after analysis by the journal's reviewers). Authors should be registered only in the metadata and in the final version of the article in order of importance and contribution to the construction of the text. NOTE: Authors write the authors' names in the correct spelling and without abbreviations at the beginning and end of the article and also in the journal's system.

The article must have a maximum of 10 authors. For exceptional cases, prior consultation with the Journal Team is required.

5) Ethics and Research Committee:

Research involving human beings must be approved by the Research Ethics Committee.

6) Tutorial videos:

- New user registration: <https://youtu.be/udVFytOmZ3M>
- Step by step of submitting the article in the journal system: <https://youtu.be/OKGdHs7b2Tc>

7) Example of APA references:

- Journal article:

Gohn, M. G. & Hom, C. S. (2008). Theoretical Approaches to the Study of Social Movements in Latin America. *CRH Notebook*, 21 (54), 439-455.

- Book:

Ganga, G. M. D. ; Soma, T. S. & Hoh, G. D. (2012). *Course conclusion work (TCC) in production engineering*. Atlas.

- Web page:

Amoroso, D. (2016). *What is Web 2.0?* <http://www.tecmundo.com.br/web/183-o-que-e-web-2-0->

8) The journal publishes original and unpublished articles that are not postulated simultaneously in other journals or editorial bodies.

9) Doubts: Any doubts send an email to rsd.articles@gmail.com or dorlivete.rsd@gmail.com or WhatsApp (55-11-98679-6000)

Copyright Notice

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1) Authors retain copyright and grant the journal right of first publication with the work simultaneously licensed under a Creative Commons Attribution License that allows others to share the work with an acknowledgement of the work's authorship and initial publication in this journal.

2) Authors are able to enter into separate, additional contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the journal's published version of the work (e.g., post it to an institutional repository or publish it in a book), with an acknowledgement of its initial publication in this journal.

3) Authors are permitted and encouraged to post their work online (e.g., in institutional repositories or on their website) prior to and during the submission process, as it can lead to productive exchanges, as well as earlier and greater citation of published work.

Privacy Statement

The names and addresses reported to this journal are for its exclusive use and will not be forwarded to any third party whatsoever