CARLA DA SILVA MACHADO

Efeito da medida pré-operatória de força da musculatura
respiratória no resultado do transplante de fígado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Paulo Celso Bosco Massarollo

SÃO PAULO

2007

Ao meu marido, Beto, fonte inesgotável de incentivo, apoio, compreensão e otimismo. O seu carinho, paciência e amor incondicional não permitiram que eu esmorecesse frente aos obstáculos. Obrigada!

Às minhas filhas, Giovanna e Giulia, razões de alegrias, felicidade, incertezas e orgulho.

Aos meus pais, João e Maria Inês, presenças permanentes em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Celso Bosco Massarollo, orientador, por sua paciência, atenção e dedicação, o qual admiro como exemplo de integridade moral e ética. Seu incentivo e confiança foram essenciais para a superação das adversidades.

À Dra. Eliane Maria de Carvalho, amiga, profissional obstinada e capaz, incansável incentivadora, cativante por sua simplicidade e desprendimento.

Às fisioterapeutas e amigas, Maria Rita Montenegro Isern e Poliana de Andrade Lima, pelo apoio, contribuição e incentivo.

Aos profissionais do grupo da fisioterapia da Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que participaram da coleta dos dados utilizados na realização deste trabalho.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela colaboração na procura e disponibilizar para consulta os prontuários dos pacientes.

Ao Beto, João, Maria Inês, D. Mirian e a toda minha família, sempre dispostos a assumir os cuidados com minhas filhas e meu lar.

Às amigas, Mariza e Ana Cristina, que colaboraram para que minhas ausências não fossem um transtorno na rotina diária de minhas filhas.

Aos pacientes, que tornaram possível a execução deste trabalho.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

A apresentação desta dissertação procurou respeitar recomendações nacionais e internacionais de uso habitual. As referências seguem o formato proposto pelo *International Committee of Medical Journals Editors*. As abreviaturas dos títulos dos periódicos estão de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*. Nos demais aspectos formais, procurou-se seguir o *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*, editado pelo Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo^{*}. Entretanto, essa publicação foi utilizada de forma crítica, como fonte de referência, sem entendê-la como uma norma a ser obedecida rigidamente. Assim, foram realizadas pequenas adaptações para adequar o formato final do trabalho às preferências estéticas e às convicções pessoais dos autores.

^{*} Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

ÍNDICE

<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i>	<i>i</i>
<i>RESUMO</i>	<i>ii</i>
<i>SUMMARY</i>	<i>iv</i>
<i>CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO</i>	<i>1</i>
<i>CAPÍTULO 2 – CASUÍSTICA E MÉTODO</i>	<i>4</i>
2.1 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	8
<i>CAPÍTULO 3 – RESULTADO</i>	<i>10</i>
<i>CAPÍTULO 4 – DISCUSSÃO</i>	<i>18</i>
4.1 - MÉTODO DE MEDIDA DA P _{IMÁX} E DA P _{EMÁX}	19
4.2 - INTERPRETAÇÃO DOS VALORES DA P _{IMÁX} E DA P _{EMÁX}	24
4.3 - INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS	26
<i>CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO</i>	<i>30</i>
<i>CAPÍTULO 6 – REFERÊNCIAS</i>	<i>32</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

CPT	capacidade pulmonar total
CRF	capacidade residual funcional
Pdi	pressão transdiafragmática
P _{Emáx}	pressão expiratória máxima
Pes	pressão esofágica
P _{Imáx}	pressão inspiratória máxima
Prs	pressão de retração elástica
Tx	transplante de fígado
VR	volume residual

RESUMO

Machado, CS. Efeito da medida pré-operatória de força da musculatura respiratória no resultado do transplante de fígado [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 38p.

INTRODUÇÃO: Em pacientes com doença hepática avançada, pode ocorrer diminuição das pressões inspiratória máxima ($P_{\text{Imáx}}$) e expiratória máxima ($P_{\text{Emáx}}$), respectivamente. Nos pacientes submetidos a transplante de fígado (Tx) essas alterações são agravadas no pós-operatório imediato. Para nosso conhecimento, a importância da medida pré-operatória da força da musculatura respiratória na evolução pós-operatória ainda não foi investigada no Tx. **OBJETIVO:** Avaliar o efeito das medidas pré-operatórias de força da musculatura respiratória no resultado do Tx. **MÉTODO:** Foram estudados retrospectivamente 228 pacientes de ambos os sexos, sem limite de idade, submetidos a primeiro Tx eletivo, com enxerto proveniente de doador cadáver. As medidas de $P_{\text{Imáx}}$ e $P_{\text{Emáx}}$ foram obtidas imediatamente antes do transplante a partir do volume residual (VR) e da capacidade pulmonar total (CPT), respectivamente. Os pacientes foram classificados conforme a ocorrência de valores absolutos de pressão respiratória menores ou iguais a 50 cm H_2O . As variáveis estudadas foram o tempo de ventilação mecânica pós-operatório, a necessidade de re-intubação orotraqueal ou de ventilação mecânica não-invasiva, o tempo de internação e a sobrevida dos pacientes. **RESULTADO:** Os resultados mostraram que os valores observados de $P_{\text{Imáx}}$ e $P_{\text{Emáx}}$ estavam abaixo de 50 cm H_2O em 19,7% (45/228) e 14,5% (33/228) dos pacientes, respectivamente. A frequência de óbito até 6 meses após o transplante foi de 26/183 (14,2%) nos pacientes com $P_{\text{Imáx}} > 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ e de 15/45 (33,3%) nos pacientes com $P_{\text{Imáx}}$ mais baixa ($p=0,003$). A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi 84%, 77% e 71% no grupo com $P_{\text{Imáx}} > 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ e 57%, 50% e 50% no grupo com $P_{\text{Imáx}}$ mais baixa

($p=0,0024$). Em relação à $P_{Em\acute{a}x}$, essas probabilidades foram 80%, 74% e 69% no grupo com valores maiores que 50 cm H₂O e 66%, 59% e 51% nos pacientes com força expiratória menor ($p=0,1039$). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às demais variáveis analisadas. CONCLUSÃO: Pacientes com $P_{Im\acute{a}x}$ baixa apresentam maior mortalidade após o transplante de fígado. Entretanto, não foram encontrados efeitos estatisticamente significantes da medida pré-operatória da força da musculatura respiratória nas variáveis de resposta mais diretamente relacionadas com alterações respiratórias.

Descritores: MÚSCULOS RESPIRATÓRIOS, DEBILIDADE MUSCULAR, DESMAME DO RESPIRADOR, TRANSPLANTE DE FÍGADO, TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

SUMMARY

Machado, CS. Effect of preoperative respiratory muscle strength on liver transplant outcome. [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 38p.

INTRODUCTION: Maximal inspiratory pressure (P_{imax}) and maximal expiratory pressure (P_{Emax}) were reduced in most patients with end-stage liver disease. In recipients of orthotopic liver transplantation (OLT), respiratory muscle weakness is worsened in the immediate postoperative period. In patients undergoing coronary artery bypass grafting, respiratory muscle weakness is associated with prolonged postsurgical mechanical ventilation and higher incidence of pulmonary complications. However, to our knowledge, no study has evaluated the effect of preoperative respiratory muscle strength on the postoperative course of OLT. **AIM:** To evaluate the effect of preoperative respiratory muscle strength on OLT outcome. **METHODS:** We reviewed 228 deceased donors elective OLT performed between 28th December, 1994 and 30th July, 2001. P_{imax} e P_{Emax} were assessed at residual volume and total lung capacity, respectively, immediately before OLT. Patients were classified according to the occurrence of muscle strength absolute values equal or lower than 50 cm H₂O. The following response variables were analyzed: duration of postoperative mechanical ventilation, incidence of tracheal reintubation and noninvasive positive pressure ventilation, length of hospital stay and patient survival. **RESULTS:** P_{imax} e P_{Emax} were equal or lower than 50 cm H₂O in 19.7% (45/228) and 14.5% (33/228) of patients, respectively. Patient mortality up to 6 months after

OLT was 14.2% (26/183) in the group with $P_{\text{imax}} > 50$ cm H₂O and 33.3% (15/45) in the group with lower values ($p=0.003$). The 1-, 3-, and 5-year patient survival was 84%, 77% and 71% for the group with $P_{\text{imax}} > 50$ cm H₂O and 57%, 50% and 50% for the group with lower values ($p=0.0024$). In relation to P_{Emax} , these probabilities were 80%, 74% e 69% for the group with higher values and 66%, 59% e 51% for patients with respiratory muscle weakness ($p=0.1039$). There is no significant difference regarding the others variables analyzed. **CONCLUSION:** Patients with low P_{imax} present higher mortality after OLT. However, there are no statistically significant effects of the preoperative respiratory muscle strength on the response variables more directly related to the pulmonary outcome.

Keywords: RESPIRATORY MUSCLES, MUSCLE WEAKNESS, VENTILATOR WEANING, LIVER TRANSPLANTATION, RESPIRATORY FUNCTION TESTS

Capítulo 1 – Introdução

O fígado desempenha papel central no metabolismo, interferindo na função de quase todos os demais órgãos e sistemas do organismo. Por essa razão, pacientes com doenças graves do fígado habitualmente apresentam diversas manifestações sistêmicas da insuficiência hepática.

As alterações pulmonares relacionadas com a insuficiência hepática incluem distúrbios funcionais e mecânicos. Embora cerca de metade dos pacientes cirróticos apresente alargamento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, valores de PaO_2 inferiores a 70 mm Hg são encontrados em apenas 5% a 13% dos casos.^{1,2} Já as alterações mecânicas da mobilidade da caixa torácica e do diafragma, secundárias a fatores como ascite e fraqueza muscular, são mais comuns.^{3,4} Em pacientes com doença hepática avançada, nota-se diminuição das pressões inspiratória máxima ($\text{P}_{\text{Imáx}}$) e expiratória máxima ($\text{P}_{\text{Emáx}}$) em 56% e 86% dos casos, respectivamente.⁵ Nos casos com essas alterações, a mortalidade na lista de espera para transplante de fígado (Tx) é maior.⁶ Nos pacientes submetidos ao Tx, a diminuição da força dos músculos respiratórios é agravada no pós-operatório imediato.⁷

Em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, a fraqueza da musculatura respiratória no pré-operatório está relacionada com maior dificuldade de desmame e maior incidência de complicações pulmonares.⁸ A eventual ocorrência de efeito semelhante no Tx pode determinar piora do resultado, pois o prolongamento em suporte ventilatório por mais de 24 horas, no pós-operatório, está associado a aumento de mortalidade, especialmente nos casos que requerem re-intubação.⁹ Entretanto, para nosso conhecimento, a importância da medida pré-operatória da força da musculatura respiratória na evolução pós-

operatória de pacientes submetidos a Tx ainda não foi investigada. Caso essas variáveis realmente permitam identificar pacientes com maior risco de complicações pulmonares, poderiam ser indicadas medidas de prevenção incluindo desde uma assistência fisioterápica mais intensa nos períodos pré e pós-operatórios até a escolha de um método operatório mais seguro.^{10,11}

O objetivo do presente estudo é avaliar o efeito das medidas pré-operatórias de força de musculatura respiratória no resultado do Tx.

Capítulo 2 – Casuística e Método

oram estudados retrospectivamente todos os 410 Tx realizados pela Unidade de Fígado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de 28 de dezembro de 1994 a 30 de julho de 2001. Deste grupo, foram excluídos todos os casos nos quais o enxerto foi proveniente de doadores vivos. Esses compreendem 17 Tx *intervivos*¹² e 18 realizados pela técnica “repique”.¹³ Também foram excluídos 24 pacientes transplantados por insuficiência hepática aguda grave, 31 retransplantes e 92 casos com dados incompletos. Dessa forma, foram incluídos no estudo 228 pacientes de ambos os sexos, sem limite de idade, submetidos a primeiro Tx eletivo, com enxerto proveniente de doador cadáver. As etapas de seleção de pacientes para constituição da casuística são mostradas na Figura 1.

Foram revistos os prontuários dos pacientes e anotados os resultados da avaliação das pressões respiratórias estáticas máximas que, segundo a rotina do serviço, eram medidas após a internação para a realização do Tx, antes do encaminhamento para o centro cirúrgico. As medidas de $P_{\text{máx}}$ $P_{\text{Emáx}}$ foram obtidas a partir do volume do residual (VR) e da capacidade pulmonar total (CPT), respectivamente, utilizando-se um manovacuômetro (Imebraz®, modelo MV 150, São Paulo, Brasil) com variação de -150 a 150 cmH₂O, adaptado a um bocal de plástico rígido, com abas, dotado de um orifício de 1mm, a fim de prevenir o fechamento da glote e dissipar as pressões geradas pela musculatura da face e da orofaringe.¹⁴ As medidas foram feitas com os pacientes sentados e utilizando um clipe nasal. O esforço inspiratório e expiratório foi sustentado por no mínimo 1 segundo. Foram realizadas três medidas consecutivas sendo registrada a de maior valor. Entretanto, quando a última medida era a maior, o procedimento foi repetido mais uma vez.

Figura 1. Diagrama de fluxo mostrando as etapas de seleção de pacientes para constituição da casuística.

Foram anotados, também, o tempo de ventilação mecânica (definido como o intervalo desde a admissão na UTI, no pós-operatório, até a extubação), a necessidade de retorno ao suporte ventilatório por meio de re-intubação orotraqueal ou de ventilação mecânica não-invasiva, e o tempo de internação. Foi verificada a situação dos pacientes em 31 de janeiro de 2002. Em todos os casos, foram registradas as datas de realização do transplante e de alta e, nos pacientes que faleceram, a data do óbito.

As medidas da $P_{\text{máx}}$ e da $P_{\text{Emáx}}$ foram expressas de dois modos: 1) em valores absolutos; 2) como um percentual (% pred), calculado por meio da razão entre as pressões respiratórias observadas e as preditas utilizando equações de regressão linear publicadas que relacionam as pressões respiratórias máximas com a idade e o sexo em indivíduos brasileiros saudáveis.¹⁵

Os valores observados de $P_{\text{máx}}$ e $P_{\text{Emáx}}$ foram classificados em normais ou baixos, em cada paciente, quando eram maiores ou menores, respectivamente, que o resultado da subtração do produto $1,645 \times \text{RSE}$ (erro padrão residual da estimativa) dos valores preditos pelas equações de regressão.¹⁵ Pacientes com valores absolutos de $P_{\text{máx}}$ ou de $P_{\text{Emáx}}$ menores ou iguais a 50 cm H₂O foram classificados como portadores de “fraqueza inspiratória grave” ou de “fraqueza expiratória grave”, respectivamente.

Adicionalmente, os pacientes foram divididos em grupos conforme a ocorrência ou não de tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas, re-intubação orotraqueal, ventilação mecânica não invasiva, insuficiência respiratória (definida como necessidade de ventilação mecânica por mais de 24 horas ou de re-intubação-orotraqueal) e óbito até 6 meses após o transplante.

2.1 - Análise Estatística

As pressões respiratórias máximas observadas e esperadas foram comparadas por meio do teste t-pareado. A correlação entre as pressões respiratórias máximas e as variáveis quantitativas (tempo de ventilação mecânica e o tempo de internação hospitalar) foi analisada por meio do coeficiente de correlação de Spearman (r_{sp}). O efeito dos valores de $P_{máx}$ e $P_{emáx}$ nas variáveis qualitativas (tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas, re-intubação orotraqueal, ventilação mecânica não invasiva, insuficiência respiratória e mortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante) foi estudado por meio de análise de regressão logística.¹⁶ Os grupos definidos pelos valores de $P_{máx}$ e $P_{emáx}$ (pressão respiratória normal *vs.* pressão respiratória baixa; com fraqueza respiratória grave *vs.* sem fraqueza respiratória grave) foram comparados por meio do teste de Mann-Whitney ou do teste qui-quadrado de Pearson, no caso de variáveis quantitativas ou qualitativas, respectivamente. A análise do comportamento temporal da sobrevida de pacientes ao longo do período de acompanhamento foi realizada por meio de construção de curvas atuariais de Kaplan-Meier.¹⁷ A sobrevida atuarial de pacientes foi comparada utilizando-se o teste de Cox-Mantel (log-rank)¹⁸ e o modelo de regressão por tábua de sobrevivência de Cox.¹⁹

Todos os 228 pacientes incluídos foram utilizados na análise das variáveis de resposta qualitativas. Em relação às variáveis de resposta quantitativas, nas comparações referentes ao “tempo de ventilação mecânica”, foram excluídos da amostra 4 pacientes que faleceram no período intra-operatório. Da mesma forma, foram excluídos da análise da variável “tempo de internação” 18 pacientes que

faleceram até 11 dias após o transplante. Esse limite foi definido por coincidir com o tempo de internação mínimo exigido pelo Ministério da Saúde para pacientes submetidos a Tx por meio do Sistema Único de Saúde. Em nossa casuística, a população dependente dessa cobertura corresponde a cerca de 90% dos pacientes.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *SPSS for Windows* versão 9.0 (*Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, EUA*). Foi utilizado um nível de significância de 5%. Os valores são expressos em média $\pm$ desvio padrão.

Capítulo 3 – Resultado

A idade média dos 228 pacientes estudados foi $46,2 \pm 13,7$ anos (limites 9 a 75 anos). Havia na amostra 136 pacientes do sexo masculino (59,7%). A principal etiologia da doença hepática era hepatite viral em 98 casos (43,0%), doenças colestáticas em 33 (14,5%), álcool em 30 (13,2%), hepatite auto-imune em 16 (7,0%) e de outras causas nos demais 51 pacientes (22,4%).

Os valores de $P_{\text{máx}}$ observados ($79,5 \pm 33,6$ cm H₂O) e preditos ($105,6 \pm 16,0$ cm H₂O) apresentam uma diferença estatisticamente significativa (95%CI = 21,9 a 30,2; $p < 0,001$). Também é estatisticamente significativa a diferença entre os valores observados ($86,4 \pm 31,8$ cm H₂O) e preditos ($111,1 \pm 20,2$ cm H₂O) da $P_{\text{Emáx}}$ (95%CI = 21,2 a 28,5; $p < 0,001$).

Os valores médios da $P_{\text{máx}}$ (% pred) e da $P_{\text{Emáx}}$ (% pred) foram $75,3 \pm 30,1\%$ e $77,6 \pm 25,9\%$, respectivamente. A distribuição dos valores de $P_{\text{máx}}$ (% pred) e $P_{\text{Emáx}}$ (% pred) é mostrada na figura 2. Os valores observados de $P_{\text{máx}}$ e $P_{\text{Emáx}}$ estavam abaixo do limite normal em 61,0% (139/228) e 55,3% (126/228) dos pacientes, respectivamente. Os valores observados de $P_{\text{máx}}$ e $P_{\text{Emáx}}$ eram menores que 50 cm H₂O em 19,7% (45/228) e 14,5% (33/228) dos pacientes, respectivamente.

Não houve correlação significativa entre a $P_{\text{máx}}$ (% pred) e o tempo de ventilação mecânica ($r_{\text{sp}}=0,0397$; $p=0,554$) e o tempo de internação hospitalar ($r_{\text{sp}}=-0,0490$; $p=0,480$). Também não houve correlação significativa entre a $P_{\text{Emáx}}$ (% pred) e o tempo de ventilação mecânica ($r_{\text{sp}}=-0,0123$; $p=0,854$) e o tempo de internação hospitalar ($r_{\text{sp}}=-0,0432$; $p=0,534$).

Figura 2. Gráfico box-plot mostrando a distribuição dos valores de Pimáx (% pred) o Pemáx (% pred).

Na análise de regressão logística, não houve interação significativa entre os valores da Pimáx (% pred) e o tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas (*odds ratio* = 1,000; IC95% = 0,992 a 1,009; $p = 0,946$), necessidade de re-intubação orotraqueal (*odds ratio* = 1,000; IC95% = 0,991 a 1,009; $p = 0,995$), necessidade de ventilação mecânica não invasiva (*odds ratio* = 1,004; IC95% = 0,996 a 1,013; $p = 0,432$), insuficiência respiratória (*odds ratio* = 1,002; IC95% = 0,995 a 1,009; $p = 0,670$), e mortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante (*odds ratio* = 0,990; IC95% = 0,980 a 1,001; $p = 0,121$). Também não houve interação significativa entre os valores da Pemáx (% pred) e o tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas (*odds ratio* = 0,994; IC95% = 0,984 a 1,004; $p = 0,330$), necessidade de re-intubação

orotraqueal (*odds ratio* = 0,995; IC95% = 0,985 a 1,005; $p = 0,431$), necessidade de ventilação mecânica não invasiva (*odds ratio* = 0,999; IC95% = 0,989 a 1,009; $p = 0,831$), insuficiência respiratória (*odds ratio* = 0,997; IC95% = 0,989 a 1,006; $p = 0,621$), e mortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante (*odds ratio* = 0,989; IC95% = 0,978 a 1,001; $p = 0,127$).

A frequência de óbito até 6 meses após o transplante foi de 10/89 (11,2%) nos pacientes com $P_{\text{máx}}$ normal e de 31/139 (22,3%) nos pacientes com $P_{\text{máx}}$ baixa ($p=0,034$). Os dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à duração mediana do tempo de ventilação mecânica (850 vs. 810 minutos; $p=0,291$) e do tempo de internação (18 vs. 17 dias; $p=0,843$), bem como em relação à frequência de ventilação mecânica por mais de 24 horas (23/89 vs. 30/139; $p=0,458$), re-intubação orotraqueal (19/89 vs. 35/139; $p=0,507$), ventilação mecânica não invasiva (22/89 vs. 30/139; $p=0,582$) e insuficiência respiratória (35/89 vs. 51/139; $p=0,689$). Os grupos de pacientes com $P_{\text{EMáx}}$ normal ou baixa não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à duração mediana do tempo de ventilação mecânica (820 vs. 840 minutos; $p=0,776$) e do tempo de internação (19,0 vs. 16,5 dias; $p=0,851$), bem como em relação à frequência de ventilação mecânica por mais de 24 horas (24/102 vs. 29/126; $p=0,927$), re-intubação orotraqueal (24/102 vs. 30/126; $p=0,961$), ventilação mecânica não invasiva (22/102 vs. 30/126; $p=0,688$), insuficiência respiratória (40/89 vs. 46/139; $p=0,675$) e mortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante (16/102 vs. 25/126; $p=0,417$).

A frequência de óbito até 6 meses após o transplante foi de 15/45 (33,3%) nos pacientes com $P_{\text{máx}} \leq 50$ cm H₂O e de 26/183 (14,2%) nos pacientes com $P_{\text{máx}} > 50$ cm H₂O ($p=0,003$). Os dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à duração mediana do tempo de ventilação mecânica (830,0 vs. 805,0 minutos; $p=0,729$) e do tempo de internação (17,0 vs. 17,0 dias; $p=0,505$), bem como em relação à frequência de ventilação mecânica por mais de 24 horas (9/45 vs. 44/183; $p=0,565$), re-intubação orotraqueal (14/45 vs. 44/183; $p=0,191$), ventilação mecânica não invasiva (10/45 vs. 42/183; $p=0,917$) e insuficiência respiratória (18/45 vs. 68/183; $p=0,725$). Os grupos de pacientes com $P_{\text{Emáx}} \leq 50$ cm H₂O e com $P_{\text{Emáx}} > 50$ cm H₂O não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à duração mediana do tempo de ventilação mecânica (835,0 vs. 827,5 minutos; $p=0,879$) e do tempo de internação (18,5 vs. 17,0 dias; $p=0,212$), bem como em relação à frequência de ventilação mecânica por mais de 24 horas (8/33 vs. 45/195; $p=0,883$), re-intubação orotraqueal (11/33 vs. 43/195; $p=0,159$), ventilação mecânica não invasiva (10/33 vs. 42/195; $p=0,267$), insuficiência respiratória (14/33 vs. 72/195; $p=0,547$) e mortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante (8/33 vs. 33/195; $p=0,311$).

As curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida atuarial dos pacientes com $P_{\text{máx}}$ normal ou baixa e com $P_{\text{Emáx}}$ normal ou baixa são mostradas nas Figuras 3 e 4. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi 86%, 79% e 66% no grupo com $P_{\text{máx}}$ normal e 73%, 67% e 66% no grupo com $P_{\text{máx}}$ baixa ($p=0,2419$). Em relação à $P_{\text{Emáx}}$, essas

probabilidades foram 82%, 77% e 72% no grupo com valores normais e 75%, 68% e 62% nos pacientes com força expiratória diminuída ($p=0,1114$). A análise de regressão proporcional de Cox não indicou maior risco de mortalidade nos pacientes com $P_{\text{máx}}$ baixa (risco relativo = 1,3377; IC95% = 0,8193 a 2,1841; $p=0,2448$) ou com $P_{\text{Emáx}}$ baixa (risco relativo = 1,4729; IC95% = 0,9105 a 2,2328; $p=0,1146$).

As curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida atuarial dos pacientes com $P_{\text{máx}} \leq 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ e com $P_{\text{máx}} > 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ são mostradas na Figura 5. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi 84%, 77% e 71% no grupo com $P_{\text{máx}} > 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ e 57%, 50% e 50% no grupo com $P_{\text{máx}} \leq 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($p=0,0024$). As curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida atuarial dos pacientes com $P_{\text{Emáx}} \leq 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ e com $P_{\text{Emáx}} > 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ são mostradas na Figura 6. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi 80%, 74% e 69% no grupo com $P_{\text{Emáx}} > 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ e 66%, 59% e 51% no grupo com $P_{\text{Emáx}} \leq 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($p=0,1039$). A análise de regressão proporcional de Cox indicou um risco significativamente maior de mortalidade nos pacientes com $P_{\text{máx}} \leq 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ (risco relativo = 2,1696; IC95% = 1,2987 a 3,6347; $p=0,0031$) mas não nos casos com $P_{\text{Emáx}} \leq 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ (risco relativo = 1,6172; IC95% = 0,8995 a 2,9075; $p=0,1083$).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevivida atuarial após o transplante de fígado nos pacientes com Pimáx normal ou baixa.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevivida atuarial após o transplante de fígado nos pacientes com PEMáx normal ou baixa

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevivência atuarial após o transplante de fígado nos pacientes com $P_{1máx} \leq 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ ou $P_{1máx} > 50 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevivência atuarial após o transplante de fígado nos pacientes com $P_{Emáx} \leq 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ ou $P_{Emáx} > 50 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Capítulo 4 – Discussão

4.1 - Método de medida da $P_{\text{ímáx}}$ e da $P_{\text{Emáx}}$

Os músculos desempenham suas funções por meio da produção de movimento ou força. No sistema respiratório, o efeito do encurtamento muscular pode ser avaliado por alterações de volume ou pelo deslocamento da caixa torácica. Já a força é estimada habitualmente por meio das pressões estáticas e dinâmicas envolvidas na mecânica respiratória. Entretanto, essa prática deve levar em consideração que a eficiência da conversão de força em pressão também depende das características mecânicas das paredes torácica e abdominal, com as quais a musculatura respiratória interage. Assim, as pressões respiratórias devem ser entendidas como um índice de desempenho muscular ao invés de uma medida direta de contratilidade.²⁰

A $P_{\text{ímáx}}$ é a maior pressão subatmosférica que pode ser gerada durante uma inspiração contra uma via aérea ocluída (manobra de Mueller).^{15,21} A $P_{\text{Emáx}}$ corresponde à pressão desenvolvida durante uma expiração com esforço máximo contra uma via aérea ocluída (manobra de Valsalva).^{15,21} A medida dessas pressões estáticas é utilizada classicamente para avaliar a força da musculatura respiratória.^{14,22,23,24,25}

Como exigem contrações voluntárias da musculatura respiratória, as mensurações da $P_{\text{ímáx}}$ e $P_{\text{Emáx}}$ são testes volitivos, ou seja, dependem da compreensão e colaboração dos pacientes.^{20,21,26} Assim, a confiabilidade dos resultados beneficia-se de condições que favoreçam a realização de esforços inspiratórios e expiratórios realmente máximos. Nesse contexto, o examinador desempenha papel relevante na orientação e demonstração das manobras.^{20,21,27} Com

freqüência, os indivíduos necessitam de instruções para evitar vazamentos de ar e a interferência da musculatura da bochecha durante o esforço expiratório. Além de observar se o teste foi realizado adequadamente, cabe ao examinador utilizar estratégias de incentivo. Durante a realização das manobras, recomenda-se o emprego repetido de frases firmes de comando como “encham o peito de ar” ou “sopram com força”. Pode-se, também, estimular o paciente pela exibição dos valores alcançados no mostrador do instrumento de medição.^{21,27} Após o paciente estar familiarizado com as manobras, são realizadas três medidas consecutivas sendo considerado o valor máximo obtido.^{7,15,20,21,22,23,28} Entretanto, caso a variação seja superior a 20% ou caso a última seja a maior, é recomendável a realização de medidas adicionais para verificar se pressões maiores serão obtidas.^{7,15,20}

Um requisito básico para a aferição da $P_{\text{máx}}$ e $P_{\text{emáx}}$ é a obtenção da pressão das vias aéreas. A pressão da boca é muito utilizada com essa finalidade e os trabalhos mais citados para definição de faixas de normalidade da $P_{\text{máx}}$ e da $P_{\text{emáx}}$ utilizaram este método de medida.^{14,15} Trata-se de uma medida de obtenção fácil por meio de um bocal conectado a um sistema de registro de pressão. Essa técnica tem a vantagem de não ser invasiva, oferecendo uma estimativa razoável da pressão alveolar em condições estáticas, desde que a glote permaneça aberta durante a medida. Caso essa condição não seja respeitada, a medida pode ser afetada pela presença do obstáculo entre as vias aéreas superiores e inferiores (glote fechada) ou por pressões criadas na boca pela contração da musculatura da bochecha ou da faringe.²⁰ Para prevenir o fechamento da glote, um pequeno orifício para fuga do ar deve ser incorporado ao instrumento de mensuração, entre as porções distal (ocluída) e proximal do bocal.^{7,14,15,20,21,22,23,27} Alguns estudos procuraram definir qual a

influência do diâmetro desse orifício. Mayos e cols. compararam valores de $P_{\text{máx}}$ e $P_{\text{emáx}}$ obtidos com orifícios de 1mm ou 2mm encontrando pressões significativamente menores quando as medidas foram realizadas com maior fuga de ar.²⁹ Assim, ao serem comparados estudos que avaliam a $P_{\text{máx}}$ ou a $P_{\text{emáx}}$ por meio da pressão da boca, deve-se considerar eventuais diferenças de dimensão entre os orifícios de fuga utilizados. No presente trabalho, utilizou-se um orifício de 1mm.

Uma alternativa para evitar a interferência de pressões criadas na boca é utilizar a medida da pressão nasal.^{23,30} Entretanto, este procedimento apresenta diversas desvantagens como a possibilidade de sangramento nasal e a ocorrência de dor no ouvido, devido à hiperdistensão do tímpano durante os esforços respiratórios.²³

Outra limitação para a realização de medidas de pressão pela boca é a dificuldade de evitar vazamentos de ar ao redor dos lábios por inabilidade dos músculos da face ou durante esforços respiratórios máximos.^{14,15,20,21,22,23,26,27} Pode-se reduzir esse escape aplicando com os dedos das mãos uma firme pressão sobre os lábios.²³ Entretanto, essa manobra pode causar desconforto, influenciando a cooperação do paciente. Para evitar esses inconvenientes, foram propostos vários modelos de bocal.^{21,22} Assim, existem diversas opções de formas, materiais e dimensões que podem influenciar o resultado dos testes.²¹ Os modelos mais simples são constituídos de um cilindro rígido, com superfície plana. A utilização de bocais de maior diâmetro, dotados de abas e construídos com materiais flexíveis favorece a adaptação aos sulcos lábio-gengivais, permitindo a obtenção de melhores resultados.^{20,21} Cook e cols. descreveram uma máscara que, pressionada contra o rosto, impede vazamentos de ar sem necessidade de esforço muscular da face.²² Em

pacientes incapazes de manter uma vedação adequada ao redor do bocal, a pressão respiratória estática pode ser estimada por meio da pressão do esôfago (Pes).²⁰ A Pes reflete a pressão pleural e é medida habitualmente por meio de um catéter com balão introduzido na porção intra-torácica do esôfago. A medida simultânea da pressão gástrica com um sistema semelhante, permite estimar a pressão abdominal. O gradiente entre a pressão abdominal e a pressão pleural corresponde à pressão transdiafragmática, que avalia mais isoladamente o papel do diafragma no esforço inspiratório.^{20,24,31}

Uma vantagem da medida de pressão pela boca é a possibilidade de utilização de equipamentos mais simples. De fato, enquanto a medida da pressão nasal ou esofágica depende da introdução de catetêres e do emprego de transdutores eletrônicos, a padronização mais utilizada para medida da pressão de boca adota manômetros aneróides capazes de registrar valores positivos ou negativos (manovacômetros). Trata-se de um instrumento mecânico, portátil, de fácil manuseio e de baixo custo, o que permite a realização das medidas à beira do leito e a obtenção de resultado imediato. Os modelos disponíveis apresentam variações quanto aos limites máximos de pressões mensuráveis. Na maioria dos indivíduos, os valores da $P_{\text{máx}}$ e da $P_{\text{Emáx}}$ situam-se na faixa de ± 150 cm H₂O. Em termos clínicos, valores de $P_{\text{máx}}$ mais negativos que -80 cm H₂O e valores de $P_{\text{Emáx}}$ maiores que 90 cm H₂O permitem afastar o diagnóstico de fraqueza muscular significativa.²⁶ Assim, em pacientes enfraquecidos, um manovacômetro com limites de ± 150 cm H₂O é suficiente para definir essa condição. Entretanto, muitos pacientes, bem como pessoas saudáveis, conseguem gerar pressões acima desses valores. Por essa razão, em laboratórios de provas funcionais pulmonares e em

trabalhos de campo envolvendo pessoas economicamente ativas, devem ser utilizados instrumentos que permitam mensurações além dessa faixa.²¹

Independentemente da técnica de registro de pressão utilizada, alguns cuidados gerais devem ser observados na definição do método de avaliação das pressões respiratórias estáticas máximas. Existem relatos de desconforto e síncope durante o teste da $P_{Emáx}$ em pacientes que mantiveram o esforço respiratório por mais de 3 segundos.²³ Essa complicação está relacionada com a diminuição do retorno venoso e a queda da pressão arterial devido à elevação sustentada da pressão intra-torácica. Por essa razão, recomenda-se que a duração da manobra não ultrapasse 1,5 segundos.²³ Outra questão refere-se ao volume pulmonar do paciente no momento da realização da medida.

A relação entre volume pulmonar e pressões respiratórias estáticas máximas foi estabelecida há muitas décadas e confirmada por vários autores.^{20,21,22,23,26,27,28,30,31} Os maiores valores da $P_{Emáx}$ são obtidos na capacidade pulmonar total (CPT) ao passo que os maiores valores de $P_{Imáx}$ são obtidos no volume residual (VR). Por essa razão, a maioria dos autores convencionou a realização das medidas nesses dois volumes. Entretanto, essa norma pode gerar um viés, já que a pressão mensurada durante as manobras reflete a força desenvolvida pelos músculos, somada a pressão de retração elástica do sistema respiratório (Prs) incluindo o pulmão e paredes do tórax.^{20,21,23,27,30,31,32} Desta forma, ocorre uma superestimação dos valores da $P_{Imáx}$ e da $P_{Emáx}$. Para reduzir essa interferência, alguns autores preferem medir a $P_{Imáx}$ e a $P_{Emáx}$ na capacidade residual funcional (CRF).^{20,21,30,31,32} Na CRF, o sistema respiratório está em posição de equilíbrio, anulando o componente de retração ou de expansão elástica ($Prs = 0$). Entretanto,

embora os valores medidos na CRF possam ser mais fidedignos, os pacientes compreendem e realizam com maior facilidade manobras a partir dos volumes extremos, ou seja, no VR e na CPT.^{20,26} A maior cooperação facilita a obtenção de esforços máximos, bem como também aumenta a reprodutibilidade do teste.

4.2 - Interpretação dos valores da P_{imáx} e da P_{emáx}

A medida da P_{imáx} e da P_{emáx} fornece uma estimativa da força dos músculos inspiratórios e expiratórios. Esses resultados podem ser utilizados com finalidades epidemiológicas, funcionais ou mistas. Na primeira situação, é geralmente necessário classificar as pessoas avaliadas em relação a padrões de normalidade estabelecidos para populações de características semelhantes. O estudo epidemiológico mais freqüentemente citado é o de Black e Hyatt, de 1969, que mediu pressões respiratórias estáticas máximas em americanos saudáveis, pertencentes a diferentes faixas etárias.¹⁴ Esse trabalho desenvolveu equações de regressão linear que relacionam as pressões respiratórias máximas com a idade e o sexo. Em nosso meio, Neder e cols. publicaram estudo semelhante utilizando indivíduos brasileiros saudáveis.¹⁵

A disponibilidade dos valores de referências permite comparar os valores observados da P_{imáx} e da P_{emáx} com os valores esperados ou preditos para cada indivíduo. Essa comparação é expressa habitualmente de dois modos: 1) como porcentagem do predito (%pred), ou seja, uma variável numérica contínua calculada por meio da razão entre as pressões respiratórias observadas e as preditas pelas equações de regressão; 2) como variáveis categóricas, por meio da classificação dos

valores observados em normais, elevados ou baixos, quando o resultado se encontra dentro, acima ou abaixo de faixas calculadas a partir dos valores preditos pelas equações de regressão e utilizando o erro padrão residual da estimativa (RSE). O critério mais habitualmente aceito subtrai e soma o produto $1,645 \times \text{RSE}$ aos valores preditos, definindo limites inferiores e superiores de normalidade que correspondem a um intervalo de confiança de 90%.¹⁵

No trabalho de Black e Hyatt, essas faixas de normalidade estão calculadas e expressas em tabelas.¹⁴ Já na publicação de Neder e cols., são fornecidos os valores do RSE, o que permite o cálculo da faixa de normalidade pelos interessados. Essa foi a opção adotada no presente estudo.¹⁵

Nas aplicações funcionais, as principais indicações de uso da medida da $P_{\text{máx}}$ e da $P_{\text{Emáx}}$ incluem o estudo pré-operatório da função dos músculos ventilatórios, a avaliação do resultado de treinamento muscular respiratório e critérios de desmame da ventilação mecânica.^{8,33,34} Deve-se considerar que, para essas situações particulares, torna-se relevante definir valores absolutos que permitam uma respiração espontânea adequada ao invés de apenas categorizar os indivíduos conforme a normalidade.

Tome-se, por exemplo, a questão do desmame da ventilação mecânica. O sucesso desse processo depende de valores mínimos da força dos músculos respiratórios, definidos em alguns protocolos como $P_{\text{máx}}$ maior que 20 cm H₂O a 30 cm H₂O,^{34,35,36,37} e $P_{\text{Emáx}}$ superior que 30 cm H₂O.³⁴ Valores ainda maiores podem ser necessários caso estejam presentes desordens de fatores como a carga aplicada sobre os músculos e a atividade do sistema nervoso central.³⁴ Percebe-se que um indivíduo idoso pode ser classificado como normal para a faixa etária mas apresentar

valores absolutos de força respiratória que determinem dificuldade de desmame. Inversamente, indivíduos jovens, embora com pressões abaixo das esperadas para a idade, podem ter valores absolutos suficientes para garantir a respiração espontânea.

No presente estudo, as forças respiratórias foram expressas e analisadas utilizando tanto valores relativos como absolutos. Definiu-se como “fraqueza respiratória grave” valores de força muscular menores que 50 cm H₂O. Esse limite foi estabelecido considerando que, com a diminuição esperada da P_{ímáx} e da P_{emáx} após o transplante, de 32% e 42%, respectivamente,⁷ os pacientes com pressões pré-operatórias inferiores a 50 cm H₂O alcançariam, no pós-operatório, o limite previamente proposto de P_{ímáx} menor de 40 cm H₂O.⁵

4.3 - Interpretação dos resultados obtidos

O resultado do presente estudo confirma os achados de publicações anteriores que relatam diminuição da força dos músculos respiratórios em pacientes em estágio avançado da doença hepática.^{3,5,40} Esse fenômeno pode ser explicado por algumas alterações frequentes nessa população, como a ascite e a desnutrição. A presença de ascite tensa determina aumento da pressão intra-abdominal que é transmitido para o tórax, causando aumento da pressão pleural, elevação do diafragma e diminuição da mobilidade das paredes do tórax.³ Os movimentos mais rígidos da caixa torácica requerem aumento do trabalho respiratório, resultando em um padrão ventilatório restritivo.^{3,4} Apesar dessas alterações na mecânica respiratória poderem justificar a diminuição da P_{ímáx} e da P_{emáx}, essas pressões não retornam à normalidade após a realização de paracentese esvaziadora,^{3,4} sugerindo que outros fatores devam estar

envolvidos. Em pacientes adultos inscritos na lista de espera para transplante de fígado, a prevalência de desnutrição é superior a 50%.⁴¹ Arora e Rochester observaram que tanto a $P_{\text{máx}}$ quanto a $P_{\text{Emáx}}$ estão diminuídas em indivíduos desnutridos quando comparados com controles normais.⁴²

Em cirurgias abdominais altas, a diminuição da $P_{\text{máx}}$ é um evento previsto, com expectativa de retorno gradual à normalidade em um prazo de 48 horas a uma semana após a cirurgia.⁴³ Lima e cols. estudaram as alterações da mecânica respiratória no pós-operatório imediato do transplante de fígado observando que no 10º dia de pós-operatório a medida de $P_{\text{máx}}$ ainda não havia retornado aos valores aferidos no pré-operatório.⁷ Plank e cols. avaliaram a força muscular de pacientes submetidos a transplante de fígado.⁴⁴ A força das mãos não somente aumentou como superou os valores aferidos no pré-operatório em aproximadamente 3 meses. Em contrapartida, a força dos músculos respiratórios apresentou pouca melhora, sendo significativamente menor do que os níveis normais após 12 meses.⁴⁴

No pós-operatório imediato, a redução da força da musculatura respiratória pode dificultar o processo de desmame.³⁴ Pacientes que permanecem em ventilação mecânica por mais de 24hs ou necessitam de re-intubação apresentam menor sobrevida.^{9,45} A disfunção dos músculos respiratórios pode provocar uma redução na capacidade vital, no volume total e na capacidade pulmonar total.⁴³ Nos pacientes com diminuição da atuação dos músculos expiratórios, a tosse pode se tornar ineficaz, dificultando a realização da adequada higiene brônquica de maneira independente. Já a diminuição da força dos músculos inspiratórios dificulta a expansão pulmonar favorecendo a formação de pequenas atelectasias, comuns nos pacientes cirúrgicos. A presença de atelectasias pode representar um fator de risco

para infecções pulmonares,⁴³ situação agravada em pacientes que fazem uso de drogas imunossupressoras para combater a rejeição do enxerto, como é o caso dos receptores de transplante de fígado. O emprego de corticóides pode, também, contribuir adicionalmente para a piora da performance dos músculos respiratórios.⁴⁶

No presente estudo, os pacientes com P_{imáx} baixa apresentaram uma mortalidade maior após o transplante. Entretanto, as curvas de sobrevida atuarial não apresentaram diferença significativa. Não foram encontradas, também, alterações estatisticamente significantes em relação às variáveis mais diretamente relacionadas com alterações respiratórias, como o tempo de ventilação mecânica, a incidência de insuficiência respiratória e o tempo de internação hospitalar. O resultado negativo pode estar relacionado com a interferência de outras alterações clínicas nas variáveis de resposta analisadas.

Embora o tempo de ventilação mecânica e a necessidade de re-intubação oro-traqueal tenham sido utilizados para definir insuficiência respiratória, esses eventos não dependem apenas da troca gasosa e da mecânica respiratória. Glanemann e cols. observaram que, de 110 casos de re-intubação oro-traqueal no pós-operatório do transplante de fígado, as causas pulmonares foram à indicação em 49 casos. As demais se dividiram em 24 neurológicas, 16 cirúrgicas, 10 cardíacas e 11 por causas diversas.⁴⁵

A ocorrência de complicações neurológicas representadas por alterações do estado mental, convulsões, déficits motor é comum após o transplante de fígado.⁴⁷ Essas complicações têm sido atribuídas a fatores como disfunção do enxerto, hemorragias intracranianas, infecção e toxicidade pelas drogas imunossupressoras.⁴⁷ A falência renal é outra complicação freqüente que está relacionada com instabilidade

hemodinâmica e maior mortalidade especialmente nos casos que requerem o uso de diálise.⁴⁸ Essas alterações podem determinar dificuldade para o desmame da ventilação mecânica ou necessidade de re-intubação.

Entende-se que o resultado do presente estudo indica a conveniência de uma análise prospectiva mais detalhada, com maior número de pacientes, estudando o efeito da medida pré-operatória da força da musculatura respiratória nas complicações pulmonares do transplante de fígado e com controle dos fatores extrapulmonares envolvidos no prolongamento da ventilação mecânica e na necessidade de re-intubação orotraqueal.

Capítulo 5 – Conclusão

acientes com fraqueza da musculatura inspiratória apresentam maior mortalidade após o transplante de fígado. Entretanto, não foram encontrados efeitos estatisticamente significantes da medida pré-operatória da força da musculatura respiratória nas variáveis de resposta mais diretamente relacionadas com alterações respiratórias.

Capítulo 6 – Referências

-
1. Acosta F, Sansano T, Palenciano CG, Reche M, Roques V, Beltran R, Robles R, Bueno FS, Ramirez P, Parrila P. Preoperative pulmonary function in patients treated with liver transplantation. *Transplant Proc.* 2000;32:2644.
 2. Parolin MB, Coelho JC, Puccinelli V, Schulz GJ, Souza AM, Barros JA. Hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates. *Arq Gastroenterol.* 2002;39:11-6.
 3. Duranti R, Laffi G, Misuri G, Gorini M, Foschi M, Iandelli I, Mazzanti R, Mancini M, Scano G, Gentilini P. Respiratory mechanics in patients with tense cirrhotic ascites. *Eur Respir J.* 1997;10:1622-30.
 4. Ordiales Fernández JJ, Fernández Moya A, Nistal de Paz F, Linares Rodríguez A, Colubi Colubi L, Alvarez Ascensio E, Rodrigo y Sáez L. Influencia de la cirrosis hepática con y sin ascitis sobre la mecánica ventilatoria. *Rev Esp Enfem Dig.* 1995;87:853-57.
 5. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med.* 1991;90:693-700.
 6. Carvalho EM, Lima PA, Machado CS, Massarollo PCB, Isern MRM, Dezan FG, Fernandes AON, Raia S, Mies S. Muscle strength and mortality while on the waiting list for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:37.
 7. Lima PA, Carvalho EM, Isern MRM, Massarollo PCB, Mies S. Mecânica respiratória e oxigenação no transplante de fígado. *J Pneumol.* 2002;28 (Supl 2):39

-
8. Weiner P, Zeidan F, Zamir D, Pelled Benny, Waizman J, Beckerman M, Weiner M. Prophylatic inspiratory muscle training in patients undergoing coronary artery bypass graft. *World J Surg.* 1998;22:427-31.
 9. Glanemann M, Langrehr JM, Kaisers U, Schenk R, Müller A, Stange B, Neumann U, Bechstein WO, Falke K, Neuhaus P. Postoperative tracheal extubation after orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:333-39.
 10. Carvalho EM, Massarollo PCB, Isern MRM, Toledo NS, Kawacama J, Mies S, Raia S. Pulmonary evolution in conventional liver transplantation with venovenous bypass and the piggyback method. *Transplant Proc.* 1999;31:3064-66.
 11. Isern MRM, Massarollo PCB, Carvalho EM, Baia CE, Kavakama J, Lima PA, Mies S. Randomized trial comparing pulmonary alterations after conventional with venovenous bypass versus piggyback liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10:425-33.
 12. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989;2:497.
 13. Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adams D, Said G, Bismuth H. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg.* 1999;189:584-93.
 14. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:696-702.
 15. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. References values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719-27.

-
16. Christensen R. *Log-Linear Models and Logistic Regression*. New York: Springer-Verlag 1997.
 17. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.
 18. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Survival analysis. In.: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. New York: Spriger-Verlag 1998:233-45.
 19. Cox DR. Regression models and lifetables. *J R Stat Soc. Series B* 1972;34:187-202.
 20. American Thoracic Society (2002) Statement on Respiratory muscle testing. Tests of respiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Med*. 166:528-46.
 22. Cook CD, Mead J, Orzalesi MM. Static volume-pressure characteristics of the respiratory system during maximal efforts. *J Appl Physiol* 1964;19:1016-022.
 23. Ringqvist T. The ventilatory capacity in healthy subjects: an analasys of causal factors with special reference to the respiratory forces. *Scand J Clin Lab Invest*. 1966;18(Suppl 88):7-179.
 24. Agostoni E, Fenn WO. Velocity of muscle shortening as a limiting factor in respiratory air flow. *J Appl Physiol*. 1960; 15:349-53.
 25. Milic-Emili J, Orzalesi MM, Cook CD, Turner JM. Respiratory thoraco-abdominal mechanics in man. *J Appl Physiol*. 1964; 19:217-23.

-
26. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax*. 1995;50:1131-35.
 27. Rochester DF. Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med*. 1988;9:249-61.
 28. Rochester DF, Arora NS. Respiratory muscle failure. *Med Clin North Am*. 1983;67:573-97.
 29. Mayos M, Giner J, Casan P, Sanchis J. Measurement of maximal static respiratory pressures at the mouth with different air leaks. *Chest*. 1991;100:364-66.
 30. Rahn H, Otis AB, Chadwick LE, Fenn WO. The pressure-volume diagram of thorax and lung. *Am J Physiol*. 1946;146:161-78.
 31. Jardim JR, Feltrim MIZ. Avaliação da fadiga respiratória In: Terzi RGG. *Monitorização respiratória em UTI*. São Paulo, Atheneu; 1998.299-320.
 32. West JB. *Fisiologia Respiratória Moderna*. São Paulo, Manole; 1996.83-108.
 33. Nomori H, Kobayashi R, Fuyuno G, Morinaga S, Yashima H. Preoperative respiratory muscle training. Assessment in thoracic surgery patients with special reference to postoperative pulmonary complications. *Chest*. 1994;105:1782-8.
 34. Carvalho EM, Lima PA, Isern MRM, Mies S, Massarollo PCB, Raia S. Evolution of predictive weaning indices for mechanical ventilation in liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31:3053-54.

-
35. Godstone J. The pulmonary physician in critical care * 10: difficult weaning. *Thorax*. 2002; 57:986-91.
 36. Vallverdú I, Calaf N, Subirana M, Net Alvar, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour t-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1855-62.
 37. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest*. 1997;112:186-92.
 38. Sahn SA, Laksminarayan S. Bedside criteria for discontinuation of mechanical. *Chest*. 1973; 63:1002-05.
 39. Sahn SA, Laksminarayan S, Petty TL. Weaning from mechanical ventilation. *Jama*. 1976;235:2208-12.
 40. Filintrop M, Modi MR, Ritter AB, Duran W, Lavietes MH. Respiratory muscle length and strength in patients with chronic abdominal distension. *Respiration*. 1997;64:66-72.
 41. Le Cornu KA, McKiernan JF, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69:1364-69.
 42. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:5-8.
 43. Siafakas NM, Mitrouska I, Bouros D, Georgopoulos D. Surgery and the respiratory muscles. *Thorax*. 1999;54:458-65.

-
44. Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, Barclay K, Gane EJ, Streat SJ, Munn SR, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg.* 2001;22:245-55.
 45. Glanemann M, Kaisers U, Langrehr JM, Schenk R, Stange BJ, Müller AR, Bechstein W, Falke K, Neuhaus P. Incidence and indications for reintubation during postoperative care following orthotopic liver transplantation. *J Clin Anesth.* 2001;13:377-382.
 46. Weiner P, Azgad Y, Weiner M. Inspiratory muscle training during treatment with corticosteroids in humans. *Chest.* 1995;107:1041-44.
 47. Ardizzone G, Arrigo A, Schellino MM, Stratta C, Valzan S, Skurzak S, Andruetto P, Panio A, Ballaris MA, Lavezzo B, Sallizzoni M, Cerutti E. Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant. *Transplant Proc.* 2006; 38:789-92.
 48. Lima EQ, Zanetta DM, Castro I, Massarollo PCB, Mies S, Machado MM, Yu L. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation *Ren Fail.* 2003, 25:553-60.