

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Treinamento muscular inspiratório associado ao treinamento aeróbico melhora a resposta cardiorrespiratória ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca e fraqueza muscular inspiratória: um ensaio randomizado

Tese de Doutorado

Eliane Roseli Winkelmann

Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Co-orientador: Ricardo Stein

Porto Alegre, Dezembro 2008

Brasil – RS.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Treinamento muscular inspiratório associado ao treinamento aeróbico melhora a resposta cardiorrespiratória ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca e fraqueza muscular inspiratória: um ensaio randomizado

Eliane Roseli Winkelmann

Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Co-orientador: Ricardo Stein

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares para obtenção do título de Doutor em Ciências Cardiovasculares.

Porto Alegre, Dezembro 2008.

Brasil – RS.

DEDICATÓRIA

À minha mãe e ao meu pai, Lili e Hugo Reinhard Winkelmann, pelo carinho, dedicação e incentivo aos meus estudos.

Ao meu esposo e melhor amigo, Sandro Ricardo Meiger, pelo amor, força, incentivo e compreensão pelos momentos ausentes.

Ao meu filho, Henrique Winkelmann Meiger, que me fez ser mãe e mostrou o significado da construção da família.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, que após uma palestra na Jornada de Fisioterapia em 2004, na cidade de Gramado/RS, instigou meu interesse pela área. Após uma rápida, mas preciosa conversa, convidou-me a conhecer seu grupo de pesquisa. Posteriormente, construímos um projeto de pesquisa para meu doutorado. À medida que fui conhecendo, entendi os motivos pelos quais seus alunos o admiram tanto, e, como conseguiu traçar um perfil profissional de pesquisador invejável. Uma de suas principais características é sua dedicação a ensinar, tranqüilidade, disponibilidade para ouvir e resolver os problemas e embora, os resultados de pesquisas pudessem parecer pequenos, sempre encontra uma palavra amigável, de conforto e ânimo para continuarmos e jamais desistirmos. É simplesmente um MESTRE em que podemos nos espelhar-nos.

Ao Prof. Dr. Ricardo Stein, por seu incentivo à concretização do projeto, dedicação nos testes ergoespirométricos. Transmite uma tranqüilidade e certeza do sucesso na pesquisa, o que foi importante para finalização do estudo. Não esquecerei seu jeito amigo e sua disponibilidade em ensinar.

A todas aquelas pessoas que de certo modo auxiliaram-me durante esta longa jornada. Em especial, ao Prof Dr. Deniz Martinez, por sua prontidão em sempre ensinar e auxiliar. Também, aos pesquisadores do laboratório, as acadêmicas de fisioterapia e fisioterapeutas voluntárias na pesquisa Laura, Mariza, Bruna, Margarethe, Anne, e em especial a Camila que acompanhou desde o início pesquisa e ao Gaspar pelos seus conhecimentos estatísticos e apoio no esclarecimento de dúvidas. A Sandra e a Cleusa, secretárias da Unidade dos Métodos Não-Invasivos, pela paciência e compartilhamento dos computadores. Pelas técnicas, que sempre puderam ajudar-me no preparo dos pacientes. A secretária do programa de pós-graduação, a Sirlei, que sempre esteve disponível para esclarecer dúvidas e realizar os encaminhamentos necessários.

Agradeço a Nadine Clausell, MD, PhD e Luis E. Rohde, MD, ScD, do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por seu suporte durante o desenvolvimento deste ensaio. Também, agradeço o seguimento médico para as avaliações e encaminhamento dos pacientes que participaram no estudo: Marcos A. Boff, MD e Emerson Cerrati, MD, do Hospital de Caridade de Ijuí; Celso Blacher, MD, ScD, do Santa Casa

de Misericórdia de Porto Alegre; Cláudio Danzmann, MD, ScD, from Hospital São Lucas da PUC e Paulo R. N. Viecili, MD, ScD, do Instituto de Cardiologia de Cruz Alta.

Agradeço a Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI, em especial ao Curso de Fisioterapia, pelo apoio na organização dos horários que me possibilitaram ir até Porto Alegre, semanalmente. Também, a UFRGS, em especial ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela oportunidade para que eu ampliasse meus conhecimentos teóricos e práticos de pesquisa através do ingresso ao doutorado. Também, gostaria de elogiar este Programa, formalmente, pela sua organização nas atividades que competem o mesmo, desde o ingresso até a finalização do aluno em seu processo pedagógico de ensino e pesquisa.

Em especial agradeço, a minha família. Meus pais, Lili e Hugo, pelo incentivo aos meus estudos e por sempre acreditarem no meu potencial. A minha irmã Elisa e meu irmão Evandro, que embora distantes, sempre me apoiaram. Ao meu esposo Sandro que sempre me compreendeu e soube entender minha ausência nas intermináveis viagens. Ele foi umas das pessoas que possibilitou a concretização deste sonho através de seu incentivo, finalizando na sua famosa frase “tudo vai dar certo”. Também, não posso deixar de agradecer ao meu filho, que no meio de minha trajetória, chegou para abrihantar minha vida, dando outro sentido a minha existência. Pude com ele confirmar a importância da realização profissional, mas sem deixar de lado a pessoal. Muitas vezes, o deixei sozinho em função de meus estudos, mas saiba que jamais o deixei sozinho em meus pensamentos, embora estando distante.

Agradeço a Deus por eu existir e pelas oportunidades concedidas. Muito Obrigada!

RESUMO

Objetivos: O presente estudo foi realizado para testar a hipótese de que o treinamento muscular inspiratório (TMI) associado ao treinamento aeróbico (AE) resulta na melhora da resposta cardiorrespiratória ao exercício que aquela obtida com o treinamento aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e fraqueza muscular inspiratória (FMI).

Conhecimento: Ambos o TMI e o AE aumentam a capacidade funcional em pacientes com IC, mas a melhora da função muscular inspiratória com o AE não foi demonstrada previamente.

Métodos: Vinte e quatro pacientes com IC e FMI (pressão inspiratória máxima <70% do previsto) foram randomizados e submetidos a programa de 12 semanas de treinamento de exercício aeróbico associado ao treinamento muscular inspiratório (AE+TMI, n=12) ou para o treinamento aeróbico isolado (AE, n=12). Antes e após a intervenção, as seguintes mensurações foram obtidas: pressão inspiratória máxima (PI_{max}), consumo do oxigênio de pico ($\dot{V}O_2$ pico), potência circulatória, eficiência da inclinação do consumo do oxigênio (OUES), eficiência ventilatória, oscilação ventilatória, cinética de recuperação do consumo do oxigênio ($T_{1/2\dot{V}O_2}$), distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6') e escore de qualidade de vida.

Resultados: Comparado ao AE, o AE+TMI resultou em um melhora adicional significativo na PI_{max} , $\dot{V}O_2$ pico, potência circulatória, OUES, eficiência ventilatória, oscilação ventilatória e $T_{1/2\dot{V}O_2}$. Distância percorrida no TC6' e no escore de qualidade de vida aumentou similarmente nos dois grupos.

Conclusão: Este ensaio clínico randomizado demonstrou que a adição do TMI ao AE resulta em melhora das respostas cardiorrespiratórias para o exercício em pacientes com IC e FMI.

ABSTRACT

Objectives: The present clinical trial was conducted to test the hypothesis that the addition of inspiratory muscle training (IMT) to aerobic training (AE) results in further improvement in cardiorespiratory responses to exercise than those obtained with aerobic training in patients with chronic heart failure (CHF) and inspiratory muscle weakness (IMW).

Background: Both IMT and AE improve functional capacity in patients with CHF, but inspiratory muscle function had not been previously shown to improve with AE.

Methods: Twenty-four patients with CHF and IMW (maximal inspiratory pressure < 70 % of predicted) were randomly assigned to a 12-week program of aerobic exercise-training plus inspiratory muscle training program (AE+IMT, n=12) or to aerobic exercise training alone (AE, n=12). Before and after intervention, the following measures were obtained: maximal inspiratory muscle pressure (PI_{max}), peak oxygen uptake ($\dot{V}O_2$ peak), circulatory power, oxygen uptake efficiency slope (OUES), ventilatory efficiency, ventilatory oscillation, oxygen uptake kinetics during recovery ($T_{1/2}\dot{V}O_2$), 6-min walk test distance, and quality of life scores.

Results: Compared to AE, AE+IMT resulted in additional significant improvement in PI_{max} , $\dot{V}O_2$ peak, circulatory power, OUES, ventilatory efficiency, ventilatory oscillation, and $T_{1/2}\dot{V}O_2$. Six-minute walk distance and quality of life scores improved similarly in the two groups.

Conclusion: This randomized clinical trial demonstrates that the addition of IMT to AE results in improvement in cardiorespiratory responses to exercise in patients with CHF and IMW.

LISTA ABREVIATURAS

AE	Treinamento Aeróbico / aerobic training
AE+TMI	Treinamento aeróbico associado a programa de treinamento muscular inspiratório
AE+IMT	Aerobic exercise-training plus inspiratory muscle training program
ANOVA	Análise de variância de duas vias para medidas repetidas OU by two-way analysis of variance for repeated measures
bpm	Batimentos por minuto
CHF	Chronic heart failure
cmH ₂ O	Centímetros de água
DCpico	Débito cardíaco pico
DC	Débito cardíaco
dif-AVO ₂	Diferença arteriovenosa
FMI	Fraqueza muscular inspiratória
FC	Frequência cardíaca
FCpico	Frequência cardíaca pico
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca crônica
IMT	Inspiratory muscle training
IMW	Inspiratory muscle weakness
min	Minutos
mmHg	Milímetros de mercúrio

OUES	Eficiência da inclinação do consumo de oxigênio/ oxygen uptake efficiency slope
PI_{max}	Pressão inspiratória máxima OU maximal inspiratory muscle pressure
PE_{max}	Pressão expiratória máxima OU maximal expiratory pressure
Pth_{max}	Pressão inspiratória máxima sustentada por 1 min durante o teste incremental de resistência músculos inspiratórios OU maximal inspiratory pressure sustained for 1 min during incremental test
Pth_{max}/PI_{max}	Percentual de pressão inspiratória máxima no teste incremental de resistência músculos inspiratórios
R pico	Razão de troca respiratória de pico
R peak	Peak respiratory exchange ratio
TCP	Teste cardiopulmonar
TC6'	Teste de caminhada de seis minutos
TMI	Treinamento muscular inspiratório
\dot{V}_E pico	Ventilação de pico
\dot{V}_E peak	Peak minute ventilation
$\dot{V}CO_2$ pico	Produção de gás carbônico pico
$\dot{V}CO_2$ peak	Peak carbon dioxide output
$\dot{V}O_2$ pico	Consumo de oxigênio pico
$\dot{V}O_2$ peak	Peak oxygen uptake
$T_{1/2} \dot{V}O_2$	A cinética de recuperação do consumo de oxigênio avaliada como o tempo requerido para 50 % de decréscimo a partir do $\dot{V}O_2$ pico OU Oxygen uptake kinetics during recovery was evaluated as the time required for a 50% decrease from the $\dot{V}O_2$ peak
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	Relação ventilação e produção de gás carbônico
\dot{V}_E/VCO_2 -slope	slope of the regression line of the change in \dot{V}_E and $\dot{V}CO_2$ during incremental

exercise

VDFVE

Volume diastólico final do ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
Referências	14
CAPÍTULO I - OBJETIVOS	17
CAPÍTULO II - REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca	18
2.1.1 Conceituação da Insuficiência Cardíaca.....	18
2.1.2 Alterações das Respostas Cardiovasculares e Metabólicas ao Exercício na Insuficiência Cardíaca	19
2.1.3 Alterações das Respostas Ventilatórias ao Exercício na Insuficiência Cardíaca	20
2.1.4 Efeitos do Treinamento Aeróbico na Insuficiência Cardíaca.....	21
2.1.5 Força Muscular Inspiratória e Treinamento Muscular Inspiratório.....	23
2.1.6 Fatores Clínicos e Prognósticos da Insuficiência Cardíaca	26
2.1.7 Conclusão	28
Referências	28
CAPÍTULO III – ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	38
Treinamento muscular inspiratório associado ao treinamento aeróbico melhora a resposta cardiorrespiratória ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca e fraqueza muscular inspiratória: um ensaio randomizado.....	38
CAPÍTULO IV – ARTIGO EM INGLÊS	55
Addition of Inspiratory Muscle Training to Aerobic Training Improves Cardiorespiratory Responses to Exercise in Patients with Heart Failure and Inspiratory Muscle Weakness: a Randomized Trial	55
CONCLUSÃO.....	76

INTRODUÇÃO

O progressivo aumento da expectativa de vida da população mundial, principalmente nos países desenvolvidos, está acompanhado com o crescente aumento da prevalência das doenças cardiovasculares, sendo a aterosclerose a principal causa de óbito mundial. A insuficiência cardíaca crônica (ICC), apesar dos recentes avanços na terapêutica, como a incorporação de medicamentos (1) como beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina, ainda é uma doença que resulta em diminuição significativa da qualidade de vida e atividade diária, resultando em alta morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo (2).

No Brasil, segundo dados do DATASUS, no ano de 2007 (3) foram internados 23 mil e 510 indivíduos. Além dos custos referentes a internações hospitalares e atendimentos de urgência, a insuficiência cardíaca leva a aposentadoria precoce, o que acarreta um ônus financeiro significativo para a sociedade (4). Também no mesmo ano, 23 mil e 442 indivíduos foram a óbito no Brasil com este diagnóstico. Portanto, a realização de estudos para o maior entendimento da fisiopatologia assim como formas de intervenções farmacológicas e não farmacológicas são relevantes.

A insuficiência cardíaca é uma síndrome multifacetada que leva alterações em vários sistemas. Dentre elas, podemos ressaltar as alterações hemodinâmicas, neurohumorais, vasculares, no músculo esquelético, assim como, alterações pulmonares. Na musculatura periférica podemos citar a atrofia muscular relacionada com o desuso, a desnutrição, a ação de mediadores inflamatórios, as modificações na composição de fibras musculares, a redução no número e no tamanho das mitocôndrias e a redução da ação de algumas enzimas oxidativas. Estes fatores induzem ao metabolismo anaeróbico, contribuindo para a limitação da atividade física (5). Porém, assim como fatores periféricos, fatores ventilatórios podem contribuir na limitação física dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Na década de 90, foram publicados relatos sobre o comprometimento da musculatura inspiratória nos pacientes portadores de ICC e que o desempenho desses músculos teria um importante papel na intolerância e na limitação ao exercício, através de sintomas como a dispnéia e a fadiga (6). Observações de diminuída força

muscular inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x}$), reduzido desempenho dos músculos inspiratórios (6) e resposta ventilatória inadequada durante o exercício (7) na ICC, reforçavam esta afirmação.

A precisa causa desta disfunção muscular respiratória permanece especulativa, mas biópsia de diafragma mostra anormalidades na insuficiência cardíaca, incluindo atrofia de fibras do tipo I (8), que tem sido implicada na alteração muscular esquelética generalizada na ICC. Este comprometimento da musculatura ventilatória pode ter fundamental importância para o desenvolvimento da sensação de dispnéia (9) e, conseqüente, na intolerância ao exercício. A partir desta constatação, vários estudos sobre as diferentes formas de intervenções terapêuticas não-farmacológicas foram realizados, objetivando verificar as repercussões das mesmas na reversão do quadro de fraqueza muscular inspiratória e da melhora do quadro físico em geral principalmente em relação aos sintomas da dispnéia e fadiga. Desta forma, iniciaram-se vários estudos sobre treinamento muscular inspiratório em pacientes com ICC e seus resultados iniciais mostravam-se contraditórios (10,11,12,13). Os ensaios não randomizados (10,12) mostravam aumento da capacidade funcional após treinamento muscular inspiratório, mas estes efeitos benéficos não tinham ainda sido demonstrados por estudos randomizados (11,13). Somente após a publicação do estudo realizado pelos pesquisadores Dall'Ago et al em 2006 (14) que tivemos descrito o primeiro ensaio randomizado confirmando os achados existentes quanto ao aumento da capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com ICC após um treinamento muscular inspiratório. Este estudo adotou um protocolo de baixa carga linear pressórica (30% da $PI_{m\acute{a}x}$ ajustada semanalmente) realizado todos os dias durante 30 min por três meses.

Por outro lado, o treinamento aeróbico (AE) é a modalidade de exercício mais prescrita para pacientes com ICC, com importantes benefícios desde a melhora da capacidade funcional, da habilidade motora e qualidade de vida (15,16,17). O treinamento aeróbico reverte parcialmente a miopatia esquelética na ICC, e melhora o fluxo sanguíneo periférico (18). Os efeitos do exercício na função autonômica, nesses pacientes, têm sido estudados utilizando níveis plasmáticos de catecolaminas, variabilidade da frequência cardíaca e atividade simpática periférica (19).

Investigadores (20,21) encontraram que 8 semanas de treinamento aeróbico melhora os índices de variabilidade da frequência cardíaca quando analisados por domínios de tempo e frequência. Esses achados são consistentes com o retorno do balanço da atividade

simpática-vagal após o treinamento físico. Roveda et al (19) demonstraram que treinamento aeróbico reduz a atividade simpática em pacientes com ICC, não alterando em sujeitos normais. Esse achado tem importantes implicações para o papel do exercício para o tratamento da ICC. Também, o exercício aeróbico em pacientes com ICC tem mostrado importantes melhoras na função endotelial, vasodilatação e fluxo sanguíneo muscular, e ainda uma significativa melhora na classe funcional (15,19,22).

Os pesquisadores Vibarel et al (23) verificaram em seu estudo não randomizado com 10 pacientes portadores de ICC que o treinamento aeróbico melhora a capacidade de exercício, além da performance muscular inspiratória e a dispnéia. Estes mesmos autores ressaltam que a dispnéia pode ser atenuada em pacientes com ICC através do treinamento aeróbico com concomitante melhora na capacidade de exercício, hemodinâmica cardíaca e função muscular respiratória, mas que estudos controlados são necessários para confirmar estes achados. Beniaminovitz et al (24) realizaram um estudo não randomizado, com treinamento aeróbico durante 3 meses em pacientes ICC. Da mesma forma que Vibarel et al (23) concluíram uma melhora da função muscular das pernas, alívio na dispnéia e melhora da performance ao exercício, porém não encontraram alterações na força muscular inspiratória e expiratória, assim como na ventilação voluntária máxima.

Mas, ainda não temos estudos randomizados de pacientes ICC com diminuição da força muscular inspiratória que evidenciam efeitos do treinamento aeróbico sobre a força muscular inspiratória, assim como, efeitos de um tratamento coadjuvante entre treinamento aeróbico e treinamento muscular inspiratório. Portanto, parece de fundamental importância estudos que relacionem a associação entre o comprometimento da musculatura ventilatória e a capacidade funcional em pacientes com ICC.

Além disso, o estudo de abordagens terapêuticas que objetivem melhorar a função dos músculos ventilatórios, como o treinamento, merece estudos adicionais. Por isso, é relevante estudar os efeitos do treinamento muscular inspiratório aliado ao treinamento aeróbico em comparação aos efeitos somente do treinamento aeróbico isolado no que diz respeito às alterações na força muscular inspiratória, na capacidade funcional e na qualidade de vida. Este estudo possibilitará conhecer a eficácia de ambas as intervenções, as quais são de fácil aplicabilidade e baixo custo, o que poderá elucidar o conhecimento referente ao tratamento não

farmacológico para pacientes portadores de insuficiência cardíaca e beneficiar muito este tipo de indivíduos.

Referências

1. Frankenstein L, Meyer FJ, Sigg C, Nelles M, Schellberg D, Remppis A, Katus HÁ, Zugck C. Is serial determination of inspiratory muscle strength a useful prognostic marker in chronic heart failure? *Eur Heart J* 2008;15:156-61
2. Lee WC, Chavez YE, Baker T, Luce BR. Economic Burden of heart failure: A summary of recent literature. *Heart Lung* 2004; 33:362-71.
3. Acesso em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>
4. Araújo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84:442-7.
5. Dal'Lago P, Stein R, Ribeiro JP. Exercício em pacientes com insuficiência cardíaca: do dogma às evidências. *Rev Soc Cardiol do Rio Grande do Sul* 2005;4:1-6.
6. Mancini DM, Henson D, Lamanca J, Donches L, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 86:909-18.
7. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994;72(2 Suppl):S36-9
8. Lindsay DC, Loverove CA, Dunn MJ, et al. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm on chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996, 17:1239-50.
9. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, et al. Contribution of intrinsic skeletal changes to P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with heart failure. *Circulation* 1989; 80:1338-46.
10. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefic of selective inspiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91:320-9.
11. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:1249-53.

12. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, Manguinas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:489–96.
13. Weiner P, Waizman J, Magadle R, et al. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1999; 22:727-32.
14. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. A randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:757-63.
15. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, et al. Exercise training in patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:1051–7.
16. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99:1173–82.
17. Tyni-Lenne R, Gordon A, Europe E, Jansson E, Sylven C. Exercise based rehabilitation improves skeletal muscle capacity, exercise tolerance, and quality of life in both women and men with chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 1998; 4:9–17.
18. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78:506–15.
19. Roveda F, Middlekauff M, Rondon MU et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:854-60.
20. Kilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangement's by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995; 6:490–5.

21. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992, 85:2119–31.
22. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 6:1239–49.
23. Vibarel N, Hayot M, Lederman B, Pellenc PM, Ramonatxo M, Prefaut C. Effect of aerobic exercise training on inspiratory muscle performance and dyspnea in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:745-51.
24. Benjaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1602-8.

CAPÍTULO I - OBJETIVOS

De acordo com as evidências, o treinamento muscular inspiratório (TMI) aumenta a capacidade funcional em pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca (IC) por mecanismos que são provavelmente diferentes daqueles do treinamento aeróbico (AE), sendo concebível que o TMI possa ter efeitos adicionais ao AE. Diante disso, temos como objetivos:

- Testar a hipótese de que a adição do TMI ao AE possa resultar em melhora das respostas cardiorrespiratórias ao exercício em pacientes com IC e FMI;

- Testar a hipótese de que a adição do TMI ao AE possa resultar em melhora da capacidade funcional submáxima através do aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com IC e FMI;

- Testar a hipótese de que a adição do TMI ao AE possa resultar em melhora da PI_{max} e na mensuração da resistência muscular inspiratória em pacientes com IC e FMI;

- Avaliar os efeitos da adição do TMI ao AE e do AE isolado sobre os escores de qualidade de vida.

CAPÍTULO II - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca

2.1.1 Conceituação da Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é um estado patológico envolvendo um conjunto de sistemas. Pode ser definida como falência do coração em propiciar suprimento adequado de sangue, em relação ao retorno venoso e à necessidade metabólica tissulares, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Engloba as alterações hemodinâmicas desde a resposta inadequada do débito cardíaco (DC) e a elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. O mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos de IC pode ser a disfunção sistólica, diastólica ou ambas, de um ou ambos os ventrículos. A IC pode resultar a partir de distúrbios de contratilidade ventricular, sobrecargas de pressão e volume e distúrbios do enchimento ventricular. Estes distúrbios levam a um processo de remodelação miocárdica (hipertrofia e dilatação), alterações sistêmicas resultantes da ativação de complexos sistemas neuro-hormonais, e as alterações locais, autócrinas e parácrinas conseqüentes à disfunção endotelial e às anormalidade das citocinas, assim como da biologia do miócito (1).

Nos últimos anos, ocorreram profundas modificações no entendimento da complexa fisiopatologia da IC, na qual o papel do coração vem dividindo espaço com diversas alterações periféricas, caracterizando uma síndrome que cursa usualmente com um estado progressivo de intolerância ao exercício (2). Dentre os sinais e sintomas típicos podemos citar a retenção líquida que é traduzida por sinais de congestão venocapilar pulmonar e/ou congestão venosa sistêmica. A dispnéia, edema periférico e fadiga, também são manifestações frequentes. A dispnéia progressiva aos esforços (grandes, médios e pequenos) é uns dos sinais mais importantes, podendo evoluir para a dispnéia em repouso e ortopnéia. Outras manifestações incluem a dispnéia paroxísitca noturna, edema agudo de pulmão, o broncoespasmo por congestão pulmonar (asma cardíaca) e a tosse. Os sintomas relacionados ao baixo débito incluem as manifestações de isquemia cerebral, manifestações de insuficiência vascular periférica, sudorese,

cianose e oligúria. Dentre os sinais físicos de IC podemos citar a presença de 3° bulha (disfunção sistólica) e 4° bulha (disfunção diastólica), taquicardia em repouso ou provocada por mínima atividade física, pulso alternante, sinais de hipertensão venosa sistêmica e pulmonar. Também podemos incluir sinais na ausculta pulmonar manifestada através de estertores de finas bolhas principalmente nas bases pulmonares e outros sinais como a turgência jugular a 45°, ausência de colapso jugular à inspiração profunda, refluxo hepatojugular à compressão hepática, hepatomegalia dolorosa à palpação, edema de membros inferiores, edema de região do sacro, ascite e anasarca (1).

2.1.2 Alterações das Respostas Cardiovasculares e Metabólicas ao Exercício na Insuficiência Cardíaca

Houve grande avanço no conhecimento da fisiopatologia do exercício na Insuficiência cardíaca crônica (ICC) (3), permitindo demonstrar que alterações estruturais, funcionais e metabólicas dos sistemas esquelético, respiratório e nervoso, junto com o sistema cardiovascular, estão envolvidas na intolerância ao exercício, o que contribui para a redução da capacidade funcional. Os pacientes ICC possuem fatores centrais e periféricos que estão direta e indiretamente implicados na limitação ao exercício. Dentre eles, podemos destacar as respostas hemodinâmicas, as anormalidades vasculares, musculares, ventilatórias e neurohumorais.

Em relação às alterações hemodinâmicas, podemos verificar que a resposta cronotrópica em geral está diminuída, quando comparado aos indivíduos normais, provavelmente devido a dessensibilização dos receptores beta adrenérgicos (4,5). Ambos os determinantes do consumo do oxigênio pico ($\dot{V}O_2$ pico), o débito cardíaco pico (DCpico) e a diferença arteriovenosa (dif-AVO₂), estão diminuídos na ICC, embora o déficit dominante seja o DC pico (2,6). A modesta redução da frequência cardíaca pico (FCpico) contribui para a redução do DCpico, mas a principal limitação para o aumento do DCpico durante o exercício é a dificuldade que o coração tem em aumentar o volume sistólico, devido à reduzida reserva de pré-carga e contratilidade (2,6). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) apresenta-se reduzida e, durante o exercício, o aumento da FEVE em ICC é menor do que em indivíduos normais e em muitos pode ocorrer uma redução da FEVE durante a sobrecarga imposta pelo exercício físico (7). Em indivíduos ICC, comparado aos normais, o volume sistólico final pode aumentar durante

o exercício ao invés de diminuir. Estes fatores estão associados com a redução do DC e da capacidade de aumentar a pressão arterial sistólica e pressão arterial média durante o exercício (4,8,9,10).

Vários estudos vêm mostrando que fatores periféricos também contribuem na limitação da capacidade de exercício na ICC. Um dos fatores é a redução da resposta vasodilatadora dependente do fluxo durante o exercício (11), decorrente da disfunção endotelial, caracterizada pela menor liberação de óxido nítrico (12,13,14) e o estresse oxidativo que acentua a redução da atividade do óxido nítrico (15).

Outro fator documentado por diversos pesquisadores é a miopatia dos músculos esqueléticos, caracterizada pela redução da massa e força muscular esquelética e a diminuição do fluxo sanguíneo e no aporte energético ao músculo esquelético no exercício (2,12,16), a desnutrição, a ação de mediadores inflamatórios, modificações na composição das fibras musculares. Pacientes com ICC apresenta maior proporção de fibras do tipo II (glicolíticas) às custas de redução das fibras tipo I (oxidativas), redução no número e no tamanho das mitocôndrias, além de redução da ação de algumas enzimas oxidativas como a citrato sintase e a succinil Coa-desidrogenase (2,12,16). Também, a biópsia do diafragma tem demonstrado uma variedade de anormalidades, incluindo atrofia de fibra tipo I, similar ao observado nos músculos esqueléticos dos membros (17). Estes fatores induzem ao metabolismo anaeróbico contribuindo para a limitação da atividade física (18).

2.1.3 Alterações das Respostas Ventilatórias ao Exercício na Insuficiência Cardíaca

A resposta ventilatória também se encontra alterada ao exercício na ICC. Dentre as alterações podemos observar, a hiperventilação em todos os níveis de atividade física, sendo provável que a origem desta resposta hiperventilatória esteja relacionado a hiperestimulação dos quimiorreceptores periféricos (18). A inclinação ventilação/produção de gás carbônico ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$), um marcador de eficiência ventilatória que se correlaciona com a gravidade e o prognóstico da ICC, também se apresenta elevada durante o exercício (19,20). Outro aspecto observado é a fraqueza da musculatura ventilatória presente em alguns pacientes ICC (21,22,23,24) o que também pode contribuir no aumento do trabalho do diafragma e desencadear a sensação de dispnéia.

Os pacientes com ICC apresentam uma redução da complacência pulmonar (24), o que prejudica o aumento dos volumes pulmonares durante o exercício. Portanto, esta redução da complacência pulmonar, juntamente com a resposta exagerada da ventilação (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}), e, possivelmente, o aumento da resistência das vias aéreas, contribuem com a sensação do esforço respiratório excessivo durante o exercício em pacientes com ICC (25).

2.1.4 Efeitos do Treinamento Aeróbico na Insuficiência Cardíaca

O treinamento aeróbico está bem estabelecido como um tratamento não farmacológico para pacientes com ICC em condições clínicas estáveis (26). Vários estudos mostram que o treinamento aeróbico exerce efeitos benéficos nos pacientes ICC. Dentre eles, podemos ressaltar a melhora no metabolismo dos músculos esqueléticos (27), aumentando sua capacidade oxidativa, através do aumento na expressão de enzimas oxidativas (28) e melhora da função mitocondrial com aumento no tamanho e no número de mitocôndrias (29) diminuindo a sua produção de ácido láctico e a melhora da função autonômica (30) e hemodinâmica periférica (31). O treinamento físico induz a redução da disfunção endotelial (28), diminuição de catecolaminas circulantes (32), além do potencial aumento nas defesas antioxidantes (15). Aliado a estas alterações, o treinamento leva a maior eficiência na utilização de lipídios como substrato energético, retardando a utilização de glicogênio muscular, o que permite um tempo mais prolongado de exercício e um aumento de intensidade de esforço que pode ser sustentado (33).

O treinamento físico também exerce melhora nos parâmetros hemodinâmicos, dentre eles, o aumento do DCpico. Tais efeitos são devido as adaptações dos determinantes do DC, que são a FCpico e o volume sistólico pico, sendo que o aumento do DC irá variar em cada indivíduo, devido a variabilidade da resposta individual frente ao estímulo do treinamento (34). O aumento do DCpico é devido a combinação de um ou ambas as variáveis relativo ao pico do esforço, com aumento somente do volume sistólico (32) ou somente da frequência cardíaca ou ambos volume sistólico e frequência cardíaca (31) ou com pouco aumento não significativo de ambos resultando também em um significativo aumento de seu produto (35). O volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) não sofre alterações (35,36,37,38) ou pode estar reduzido (27,39) após período de treinamento aeróbico. Na meta-análise de Tol et al (40) dados coletados a partir de 527 pacientes, demonstraram uma redução, embora não significativo no VDFVE

(decréscimo médio de 3,1 ml) após treinamento (duração média de 13 ± 8 semanas) em pacientes ICC.

Outro parâmetro hemodinâmico sob efeito do treinamento físico é a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A análise deste parâmetro durante o repouso, após período de treinamento, mostra controvérsias. Por um lado, existe relatos que o mesmo pode ter um aumento significativo (39,41), mas por outro lado, outros autores não verificaram alterações (32,35,36,37,38,42,43,44,45,46,47,78). A meta-análise de Tol el al (40) com dados a partir de 683 pacientes, confirmam a ausência de mudanças significativas através do treinamento na FEVE em pacientes ICC.

Também, existem relatos descrevendo a influência do treinamento aeróbico sobre a circulação especial cardíaca, através da melhora do suprimento sanguíneo para áreas do miocárdio hibernado do ventrículo esquerdo em pacientes com cardiomiopatia dilatada de etiologia isquêmica (45). Por outro lado, existem relatos evidenciando que o treinamento pode reduzir as principais citocinas pró-inflamatórias circulantes e seus receptores solúveis (49), auxiliando a impedir o aumento do remodelamento do ventrículo esquerdo em função do aumento da inflamação e stress oxidativo (50).

O treinamento induz modificações no pico do exercício como a redução da resistência periférica total (32,41) ou resistência vascular das pernas (6,27) para uns autores, embora não para outros (35). Estas adaptações ocorrem, provavelmente, devido aos efeitos benéficos do treinamento aeróbico sobre a melhora da disfunção endotelial que é típica no paciente ICC (51,52).

O treinamento melhora dos parâmetros cardiopulmonares. O aumento do $\dot{V}O_2$ pico, pós treinamento aeróbico, já foi constatado por vários autores (53,54,55). Pina et al (2) relatam um aumento de 15% a 25% em pacientes ICC, similar aumento observado em indivíduos normais após treinamento. Em pacientes com ICC o aumento do $\dot{V}O_2$ pico, observado após período de treinamento aeróbico foi até então atribuído mais as adaptações periféricas (músculo esquelético) que as centrais (coração). Em 2008, através da revisão de Mezzani et al (34) confirmam os benefícios morfo-funcionais centrais do treinamento aeróbico. Também ressaltam que a maioria dos estudos até então foram realizados na era pré beta-bloqueadores e uma nova análise deveria ser realizada.

2.1.5 Força Muscular Inspiratória e Treinamento Muscular Inspiratório

Os pacientes com ICC possuem diminuída tolerância ao exercício, que está associada a fadiga muscular e a dispnéia. Estudos realizados sobre a musculatura esquelética, nestes pacientes, demonstraram anormalidades musculares periféricas (histoquímicas e metabólicas) que poderiam explicar parcialmente estes sintomas (56). Por outro lado, vários estudos vêm relatando que, além das anormalidades esqueléticas, os pacientes ICC também possuem alterações na musculatura respiratória tais como a redução da força muscular inspiratória (57,58,59,60,61), mensurada através da pressão inspiratória máxima ($PI_{\text{máx}}$) diminuição na *endurance* (62,63), utilização da musculatura respiratória acessória durante o exercício (62), aumento do trabalho diafragmático (64) e diminuição da performance muscular respiratória durante o exercício (65). Portanto, vários pesquisadores sugeriram que o aumento da atividade muscular respiratória e/ou a fraqueza dos músculos respiratórios poderiam estar envolvidos entre os mecanismos que levam a dispnéia nos pacientes portadores de ICC (21,64,66).

A partir desta constatação, vários estudos foram realizados objetivando identificar formas de intervenção que pudessem reverter este quadro de fraqueza muscular inspiratória e, conseqüentemente, melhorar a sintomatologia referente ao quadro de dispnéia nos pacientes portadores de IC. O treinamento muscular inspiratório (TMI) é uma das formas de intervenção que melhora a força muscular inspiratória em indivíduos normais (67,68,69), sendo também usado em programas de reabilitação com pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (70,71,72) e, atualmente, tem sido amplamente relatada em programas de reabilitação para pacientes portadores de ICC (21,73,74). Os primeiros relatos do uso desta técnica terapêutica em pacientes ICC ocorreu na década de 90 por Mancini et al (21). Estes pesquisadores realizaram um ensaio clínico não randomizado, e verificaram a melhora da força muscular inspiratória com o treinamento muscular inspiratório (TMI), assim como a melhora da resistência dos músculos ventilatórios, resultando em aumento da tolerância ao exercício e da qualidade de vida. Posteriormente, Johnson et al, em 1998 (75) e Weiner et al, em 1999 (76) publicaram ensaios clínicos randomizados e verificaram que não houve melhora da capacidade funcional máxima ($\dot{V}O_2$ pico) após treinamento muscular inspiratório, embora houvesse melhora da força muscular inspiratória. Ambos os estudos foram randomizados, embora um pouco diferentes em termos de metodologia empregada. Johnson et al, em 1998 (75) realizaram um

estudo randomizado com TMI através do equipamento Threshold, utilizando carga de 30% da $PI_{máx}$, 30 min diários, durante 8 semanas e verificaram que melhorou a $PI_{máx}$, mas não melhorou o desempenho no teste cardiopulmonar, teste de capacidade funcional submáxima mensurado através do teste de caminhada de seis minutos (TC6') e qualidade de vida. Já o estudo de Weiner et al, em 1999 (76), participaram 20 pacientes ICC, sendo que 10 realizaram o TMI, também durante 30 min diários, porém 6 vezes por semana durante 3 meses, com carga inicial de 15%, na primeira semana, sendo incrementada gradualmente para 60% da $PI_{máx}$. Estes autores sugerem que o treinamento poderia ser utilizado como tratamento complementar para estes pacientes. Por outro lado, neste século, Martínez et al (77) e mais recentemente Laoutaris et al (73) mostraram melhora da capacidade funcional máxima após TMI, sendo que Martínez et al (77) verificou o aumento no $\dot{V}O_2$ pico logo após 6 semanas de TMI.

O estudo de Laoutaris et al (73) com TMI, adotou um ensaio não randomizado, usando teste de *endurance* incremental a 60% da $PI_{máx}$, 3 vezes por semana durante 10 semanas. Além da melhora $\dot{V}O_2$ pico, verificaram vários efeitos benéficos do TMI, dentre eles, a melhora na força e *endurance* muscular inspiratória, assim como a diminuição da dispnéia em pacientes IC. Portanto, estes estudos mostravam resultados contraditórios (21,73,75,76). Os ensaios não randomizados (21,73) mostravam uma melhora na capacidade funcional máxima, após treinamento muscular inspiratório, mas estes efeitos benéficos não foram confirmados pelos estudos randomizados (75,76).

Desta forma, em 2006, o ensaio clínico randomizado e controlado por placebo realizado por Dall'Ago et al (74) confirmaram os achados quanto ao benefício deste tratamento em pacientes portadores de ICC. Foi realizado um estudo com 32 pacientes com ICC e disfunção sistólica e FMI com $PI_{máx} < 70\%$ do previsto, durante 12 semanas de TMI, 30 min diários e placebo sem carga inspiratória. Mostraram um aumento de 115% da $PI_{máx}$, 17% aumento do $\dot{V}O_2$ pico em esteira, 19% de aumento da distância percorrida no teste de caminhada em seis minutos e da potência circulatória, melhora da eficiência ventilatória (redução de 14% na $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) e da cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$, decréscimo das oscilações ventilatórias e a melhora dos escores na qualidade de vida, sendo que os efeitos parcialmente se mantiveram após um ano. Recentemente Chiappa et al (78) realizaram um estudo semelhante, com a mesma carga e frequência de treinamento e observaram mudanças positivas em 4 semanas de treinamento no fluxo sanguíneo dos membros, no repouso e em exercício, em um grupo de 18 pacientes IC e

FMI. Antes do TMI, os pacientes com IC possuíam grande redução do fluxo sanguíneo nos membros no repouso e um aumento na resposta do fluxo sanguíneo nos braços no exercício com *handgrip* durante a carga muscular inspiratória comparados com os 10 sujeitos normais do grupo controle. Após 4 semanas de TMI, os pacientes com ICC demonstraram hipertrofia do diafragma e melhora do fluxo sanguíneo no repouso e em exercício durante a carga muscular inspiratória bem como os pacientes aumentaram um maior tempo para chegar a fadiga durante o exercício com *handgrip*.

Cabe salientar que os pacientes ICC possuem uma diminuição do fluxo sanguíneo para as pernas. Isto pode ocorrer, possivelmente, devido o aumento do trabalho respiratório que incorre durante o exercício de alta intensidade, o qual causa vasoconstrição nos músculos das pernas, comprometendo o fluxo sanguíneo para as pernas e esta resposta é determinada por metaboreflexo muscular inspiratório. Este parece ser mediado pela ativação de fibras aferentes periféricas tipo IV através do acúmulo de metabólitos, causando aumento da estimulação simpática. Este reflexo é exagerado em pacientes com ICC, comprometendo o fluxo sanguíneo para as pernas (78,79).

Na análise dos estudos, acima mencionados, observa-se uma diversidade de prescrições de tratamento para a musculatura inspiratória que varia de acordo com os grupos de pesquisadores. A publicação de Fleg em 2008 (25) justamente questiona este aspecto, ou seja, qual seria a melhor frequência de sessão, intensidade e duração de um programa com TMI, assim como se o TMI reduz a morbidade e mortalidade de ICC e se os benefícios do TMI na capacidade de exercício e qualidade de vida podem ser adicionados aqueles do treinamento aeróbico convencional. Em relação ao primeiro questionamento podemos enfatizar que nosso grupo de pesquisa já publicou dois estudos com TMI em uma intensidade e frequência que possibilitaram melhora dos parâmetros avaliados (74,78), mas pode surgir outras formas de prescrição do TMI que resultem em uma melhora mais substancial a observada nestes estudos. Quanto ao TMI poder reduzir a mortalidade e morbidade, ainda parece ser um aspecto que merece investigação. Mas por outro lado, podemos esclarecer a partir dos resultados deste estudo, o questionamento referente aos resultados da adição do TMI ao treinamento aeróbico, pois neste estudo verificamos sua efetividade, sugerindo o mesmo como tratamento não farmacológico aos portadores de ICC e FMI.

Por outro lado, recentes estudos (53,54) vêm sendo realizados no sentido de verificar a influência do treinamento aeróbico na *performance* muscular respiratória. O treinamento aeróbico é um dos tratamentos não farmacológicos mais indicados para pacientes portadores de IC, sendo que vários ensaios já demonstraram seus efeitos benéficos principalmente na melhora da tolerância ao exercício (80) e dispnéia (31,81), mas seus efeitos na musculatura respiratória eram até então pouco evidenciada. Os pesquisadores Vibarel et al (65) realizaram um estudo não randomizado sobre os efeitos do treinamento aeróbico, realizados 3x/semana durante 8 semanas, em 10 pacientes portadores de ICC. Demonstraram que o treinamento aeróbico melhora a capacidade de exercício, além da *performance* muscular inspiratória e a dispnéia, sugerindo que os mecanismos podem ser os mesmos aos observados nos músculos esqueléticos nos membros. Desta forma, o treinamento aeróbico pode melhorar a perfusão dos músculos respiratórios (62) e reverter às anormalidades histológicas e metabólicas (17) com melhora da capacidade oxidativa, similarmente o que se observa nos músculos esqueléticos periféricos (82,83). Portanto, conclui que, a ventilação minuto diminuída e o aumento da *performance* muscular inspiratória parecem estar relacionados à melhora da capacidade oxidativa muscular esquelética (periférica e respiratória).

2.1.6 Fatores Clínicos e Prognósticos da Insuficiência Cardíaca

Meyer et al (84) avaliaram fatores clínicos associados com a fraqueza muscular inspiratória em pacientes com IC. Numa coorte de 244 pacientes com IC, 23% apresentavam fraqueza muscular inspiratória. A $PI_{m\acute{a}x}$, mas não a $PE_{m\acute{a}x}$, reduziu com a classe funcional de NYHA, ou seja, pacientes com classe funcional III possuíram $PI_{m\acute{a}x}$ inferior a classe funcional I ($p = 0,02$) e II ($p = 0,01$). A pressão inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x}$) correlacionou-se fracamente ($r = 0,32$) com o $\dot{V}O_2$ pico, norepinefrina plasmática ($r = 0,14$) e idade ($r = 0,23$) e não se correlacionou com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A $PI_{m\acute{a}x}$ e $PE_{m\acute{a}x}$ não se diferiram entre subgrupos com cardiomiopatia dilatada e isquêmica. Entretanto, alguns investigadores (60) acreditam que a força muscular inspiratória está associada com a capacidade funcional e gravidade da IC. Entretanto, estudos prévios de nosso laboratório (74,78) assim como o presente estudo que selecionaram apenas pacientes com IC e fraqueza muscular inspiratória, descreveram pacientes com capacidade funcional e função sistólica do ventrículo esquerdo moderadamente reduzida. É importante salientar que a coorte de Meyer et al (84), assim como o estudo

transversal de Chua et al (60) foram realizados em uma época em que pacientes com insuficiência cardíaca não recebiam o tratamento atual, que inclui o uso de beta-bloqueadores.

Vários marcadores de risco de mortalidade estão bem estabelecidos na IC, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), classe funcional da New York Heart Association (NYHA), marcadores neurohormonais e consumo de oxigênio de pico ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$) (85,86,87). Vários estudos surgiram relacionando o $\dot{V}O_2$ e a mortalidade em IC após a publicação de Weber et al (88), o qual propôs um sistema de classificação para IC com base no $\dot{V}O_2$ e com base na redução dos valores do $\dot{V}O_2$ pico, o $\dot{V}O_2 < 14\text{ml/kg/min}$ tornou-se critério de referência para possível transplante cardíaco (62). Mais recentemente, outras variáveis obtidas no teste cardiopulmonar, como a inclinação da ventilação-produção de gás carbônico ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ inclinação), as oscilações ventilatórias e a cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$) (89,90) foram adicionadas no processo de avaliação prognóstica na IC. Frankenstein et al (91) realizaram um estudo, na era dos beta-bloqueadores (BBL). Participaram 686 pacientes e destes 494 faziam uso de betabloqueadores. Observaram que pacientes com e sem BBL não diferiram significativamente para $PI_{\text{máx}}$ ou outros marcadores de severidade da doença. $PI_{\text{máx}}$ foi um marcador significativo para resultados adversos independente do BBL ou a etiologia. Antes da era dos BBL, Meyer et al (84) também já relatava a $PI_{\text{máx}}$ como preditor prognóstico independente dos preditores estabelecidos da IC como o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, FEVE, norepinefrina plasmática e classe funcional de NYHA. Também, relatou que a $PI_{\text{máx}}$ melhora a estratificação de risco em candidatos para transplante cardíaco, especialmente quando combinado com outros parâmetros prognósticos tais como o $\dot{V}O_2$ e a FEVE. Reforça a idéia que o teste de $PI_{\text{máx}}$ é simples na prática clínica e pode servir como um fator adicional para melhorar a estratificação de risco e na seleção de pacientes para transplante cardíaco. Por outro lado, em 2008, Frankenstein et al (91) realizaram o primeiro estudo na era beta-bloqueadora sobre determinação seriada da força muscular inspiratória como marcador prognóstico da insuficiência cardíaca. Participaram 158 pacientes e a $PI_{\text{máx}}$ foi mensurada em duas avaliações clínicas, em média $6,4 \pm 1,4$ meses entre as avaliações, sendo que a média de seguimento foi 59 ± 34 meses considerando como desfecho a mortalidade e morbidade. Conclui que nenhuma mudança relativa ou absoluta na $PI_{\text{máx}}$ foi um preditor significativo a curto e longo prazo para a mortalidade ou morbidade.

2.1.7 Conclusão

Os pacientes portadores de IC possuem uma tolerância ao exercício reduzida resultando em uma deteriorização funcional progressiva. Vários estudos apontam que a fraqueza muscular respiratória e o descondicionamento são fatores implicados nesta limitação da atividade física manifestada principalmente através da a fadiga e a dispnéia. Por outro lado, estudos mostram uma melhora da capacidade funcional máxima após treinamento específico da musculatura inspiratória, propondo que esta terapêutica poderia auxiliar na reabilitação destes pacientes e oferecer uma reversão parcial de seu quadro principalmente na diminuição da dispnéia e melhora da tolerância ao exercício. Os autores sugerem que este treinamento poderia ser utilizado como tratamento complementar para estes pacientes. Por outro lado, vários estudos realizados desde a década de 80 comprovam os efeitos benéficos do treinamento aeróbico quanto à melhora da capacidade funcional e a qualidade de vida. Mas, somente dois estudos, embora não randomizados, identificam seus efeitos quanto à força muscular respiratória e ambos não demonstraram melhora. Portanto, até o momento, nenhum estudo relatou os efeitos adicionais de ambos os treinamentos (aeróbico e muscular inspiratório), motivo pelo qual realizou-se esta pesquisa.

Referências

1. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Cardiol 1999; 72 (suplemento I):1-30.
2. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ. (2003). Exercise and heart failure. A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107:1210-25.
3. Joyner MJ. Congestive heart failure: more bad news from exercising muscle? *Circulation*. 2004;110(19):2978-9.
4. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart

- failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 1989;80(2):314-23.
5. Ribeiro JP, Ibáñez JM, Stein R. Autonomic nervous control of the heart rate response to dynamic incremental exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991;62(2):140-4.
 6. Sullivan MJ, Knight J, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989;80:769-81.
 7. Clausell N, Ludwig E, Narro F, Ribeiro JP. Response of left ventricular diastolic filling to graded exercise relative to the lactate threshold. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;67(3):222-5.
 8. Clausell N, Ribeiro JP. [In search of new paradigms for the management of heart failure] *Arq Bras Cardiol* 1998;71(4):563-74.
 9. Moraes RS, Ribeiro JP. Rehabilitation of heart diseases. In Frontera W (ed). *Exercise in rehabilitation medicine*. Champaign, Human Kinetic 1999:175-91.
 10. Cohen-Solal A, Beauvais F, Tabet JY. Physiology of the abnormal response of heart failure patients to exercise. *Curr Cardiol Rep* 2004;6(3):176-81.
 11. Arnold M, Ribeiro JP, Colucci WS. Muscle blood flow during forearm exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 1990; 82:465-72.
 12. Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85:1751-9.
 13. Katz S, Biasucci L, Sabba C et al. Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69:1596-601.
 14. Umpierre D, Stein R, Vieira PJC, Ribeiro JP. Blunted vascular responses but preserved endothelial vasodilation after submaximal exercise in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2009 (no prelo).

15. Ennezat PV, Malendowicz SL, Testa M et al. Physical training in patients with chronic heart failure enhances the expression of genes encoding antioxidative enzymes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:194-8.
16. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990;81:518-27.
17. Lindsay DC, Lovegrove CA, Dunn MJ, Bennett JG, Pepper JR, Yacoub MH, Poole-Wilson PA. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17(8):1239-50.
18. Dall'Ago P; Stein R; Ribeiro JP; Exercício em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Do Dogma às Evidências. *Rev Soc Cardiol do Rio Grande do Sul*. 2005; 4:1-5.
19. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure. Prognostic impact. *Circulation* 2000; 101:2803-9.
20. Corrà U, Mezzani A, Bossimi E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002; 143:418-26.
21. Mancini D. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 56:347-70.
22. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Alexopoulos G, Samakovli A, Kanakakis J, Tsolakis E, Roussos C. Respiratory muscle performance is related to oxygen kinetic during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1999; 100:503-8.
23. Hugles PD, Polkey MI, Harris ML, Coats AJS, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Crit Care Med*. 1999; 160:529-34.
24. Daganou M, Dimopoulou I, Alivizatos PA, Tzelepis GE. Pulmonary function and respiratory strength in chronic heart failure: comparison between ischaemic idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 1999; 81:618-20.
25. Fleg JL. Improving exercise tolerance in chronic heart failure. A Tale of inspiration? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(17):1672-4.

26. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2001; 22(2):125-35.
27. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kübler W, Schuler G. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25(6):1239-49.
28. Gielen S, Erbs S, Schuler G, et al. Exercise training and endothelial dysfunction in coronary artery disease and chronic heart failure: from molecular biology to clinical benefits. *Minerva Cardiolangi.* 2002; 50:95-106.
29. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultra structure and fiber typo distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29:1067-73.
30. Roveda F, Middlekauff M, Rondon MU, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:854-60.
31. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation.* 1992; 85(6):2119-31.
32. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA* 2000; 283(23):3095-101.
33. Diretriz de Reabilitação Cardíaca .2005. Disponível em: <http://www.cardiol.br>. Acesso em: 22 de novembro 2008.
34. Mezzani A, Corrà, U, Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13:13-20.
35. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Reinhart W, Muller P, Buser P, Stulz P, Vogt P, Ratti R. Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic

- responses to exercise in men with reduced left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29(7):1591-8.
36. Nechwatal RM, Duck C, Gruber G. Physical training as interval or continuous training in chronic heart failure for improving functional capacity, hemodynamics and quality of life—a controlled study. *Z Kardiol.* 2002;91(4):328-37.
 37. Myers J, Goebbels U, Dzeikan G, Froelicher V, Bremerich J, Mueller P, Buser P, Dubach P. Exercise training and myocardial remodeling in patients with reduced ventricular function: one-year follow-up with magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 2000;139(2 Pt 1):252-61.
 38. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, McCartney N, Humen D, Montague T, Hendrican K, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J.* 2002; 144(1):23-30.
 39. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L. ELVD-CHF: Study Group. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation* 2003; 108(5):554-9.
 40. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(8):841-50.
 41. Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, Adams V, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003; 10(5):336-44.
 42. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988;78:506-15.
 43. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Berman N, Ginzton L, Purcaro A. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995; 91(11):2775-84.

44. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 1996; 132(1 Pt 1):61-70.
45. Belardinelli R, Georgiou D, Purcaro A. Low dose dobutamine echocardiography predicts improvement in functional capacity after exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy: prognostic implication. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(5):1027-34.
46. Myers J, Wagner D, Schertler T, Beer M, Luchinger R, Klein M, Rickli H, Muller P, Mayer K, Schwitter J, Dubach P. Effects of exercise training on left ventricular volumes and function in patients with nonischemic cardiomyopathy: application of magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J* 2002;144(4):719-25.
47. Jónsdóttir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(1):97-101..
48. Meyer K, Görnandt L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Peters K, Beneke R, Schnellbacher K, Roskamm H. Predictors of response to exercise training in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80(1):56-60.
49. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, Paraskevaidis J, Koniavitou K, Coats AJ, Kremastinos DT. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4):653-63.
50. Nakamura R, Egashira K, Machida Y, Hayashidani S, Takeya M, Utsumi H, Tsutsui H, Takeshita A. Probucol attenuates left ventricular dysfunction and remodeling in tachycardia-induced heart failure: roles of oxidative stress and inflammation. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):362-7.
51. Corrà U, Mezzani A, Giannuzzi P, Tavazzi L. Chronic heart failure-related myopathy and exercise training: A developing therapy for heart failure symptoms. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45(2):157-72.
52. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and

- improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98:2709-15.
53. Vibarel N, Hayot M, Lederman B, Pellenc PM, Ramonatxo M, Prefaut C. Effect of aerobic exercise training on inspiratory muscle performance and dyspnea in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:745-51.
 54. Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1602-8.
 55. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99:1173-82.
 56. Harrington D, Coats AJS. Skeletal muscle abnormalities and evidence for their role in symptom generation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18(12):1865-72.
 57. Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT, Rocha RD. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest* 1990; 98(5):1091-4.
 58. McParland C, Krishnan B, Wang Y, Gallagher CG. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):467-72.
 59. Ambrosino N, Opasich C, Crotti P, Cobelli F, Tavazzi L, Rampulla C. Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J* 1994;7(1):17-22.
 60. Chua TP, Anker SD, Harrington D, Coats AJ. Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in chronic heart failure. *Br Heart J* 1995;74(4):381-5.
 61. Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, Nakamura H, Hashimoto Y, Yokoyama M. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. *Chest* 1994;105(2):355-9.
 62. Mancini D, Ferraro N, Nazarro D, Chance B, Wilson J. Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:492-8.

63. Walsh JT, Andrews R, Johnson P, Phillips L, Cowley AJ, Kinnear WJ. Inspiratory muscle endurance in patients with chronic heart failure. *Heart*. 1996;76(4):332-6.
64. Mancini D, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992;86:909-18.
65. Vibarel N, Hayot M, Pellenc PM, Corret JL, Ramonatxo M, Daures JP, Leclercq F, Pons M, Prefaut C. Non-invasive assessment of inspiratory muscle performance during exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(5):766-73.
66. Killian KJ, Jones NL. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin Chest Med* 1988;9(2):237-48.
67. Clanton TL, Dixon G, Drake J, Gadek JE. Inspiratory muscle conditioning using a threshold loading device. *Chest* 1985; 87:62-6.
68. Suzuki S, Yoshiike Y, Suzuki M, Akahori T, Hasegawa A, Okubo T. Inspiratory muscle training and respiratory sensation during treadmill exercise. *Chest* 1993;104:197-202.
69. Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol* 1976; 41:508-16.
70. Larson JL, Kim MJ, Sharp JT, Larson DA. Inspiratory muscle training with a pressure threshold breathing device in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:689-96.
71. Lisboa C, Muñoz V, Beroiza T, Leiva A, Cruz E. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads with a threshold device. *Eur Respir J* 1994; 7(7):1266-74.
72. Wanke T, Formanek D, Lahrman H, Brath H, Wild M, Wagner C, Zwick H. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7(12):2205-11.
73. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, Manguinas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:489-96.

74. Dall'Ago P; Chiappa GRS; Gutha H; Stein R; Ribeiro JP; Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure and Inspiratory Muscle Weakness: A Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:757-63.
75. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ. A randomized trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Hear J* 1998; 19:1249-53.
76. Weiner P, Waizman J, Magadle R, Berar-Yanay N, Pelled B. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1999; 22(11):727-32.
77. Martínez A, Lisboa C, Jalil J, et al. Selective training of respiratory muscles in patients with chronic heart failure. *Rev Med Chil* 2001;129:133-9.
78. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJC, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1663-71.
79. Hill JM. Discharge of group IV phrenic afferent fibers increases during diaphragmatic fatigue. *Brain Res* 2000; 856:240-4.
80. Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J*. 1998; 19(6):830-41.
81. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet*. 1990; 335(8681):63-6.
82. Adamopoulos S, Coats AJS, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Col Cardiol* 1993; 21:1101-6.
83. Stratton JR, Dunn JF, Adamopoulos S, Kemp GJ, Coats AJ, Rajagopalan B. Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* 1994; 76:1575-82.
84. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001; 103: 2153-8.

85. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure: the V-He FT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(suppl VI):VI-5-VI-16.
86. Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche SM, et al. Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49:1152-6.
87. Smith RF, Johnson G, Ziesche S, et al. Functional capacity in heart failure: comparison of methods for assessment and their relation to other indexes of heart failure: the V-He FT VA. Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (suppl VI): VI-88-VI-93.
88. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1982; 65:1213-23.
89. Ribeiro JP. Periodic breathing in heart failure: bridging the gap between the sleep laboratory and the exercise laboratory *Circulation* 2006;113(1):9-10.
90. Gitt, AK, Wasserman K, Kilkowski C. et al. Exercise aerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002; 106:3079-84.
91. Frankenstein L, Meyer FJ, Sigg C, et al. Is serial determination of inspiratory muscle strength a useful prognostic marker in chronic heart failure? *The European Society of Cardiology* 2008; 15:156-61.

CAPÍTULO III – ARTIGO EM PORTUGUÊS

Treinamento muscular inspiratório associado ao treinamento aeróbico melhora a resposta cardiorrespiratória ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca e fraqueza muscular inspiratória: um ensaio randomizado

A mais importante manifestação clínica de insuficiência cardíaca crônica (ICC) é a redução da capacidade funcional devido a dispnéia ou fadiga. Alguns pacientes com ICC possuem redução da força e resistência da musculatura inspiratória, as quais são reconhecidas como fatores adicionais implicados na limitada resposta ao exercício, bem como no seu prognóstico (1,2). Recentemente, mostramos que o treinamento muscular inspiratório (TMI) melhora a capacidade funcional e as respostas ventilatórias ao exercício em pacientes portadores de ICC e fraqueza muscular inspiratório (FMI) (3), e que este efeito está associado com a atenuação do metaboreflexo muscular inspiratório (4).

Atualmente, o treinamento aeróbico (AE) é recomendado para todos os pacientes estáveis com ICC (5). O AE melhora as respostas cardiovasculares (6) e ventilatórias ao exercício em ICC, resultando em mudanças significativas no consumo de oxigênio pico ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$), eficiência ventilatória (7), eficiência da inclinação do consumo do oxigênio (8), oscilação ventilatória (9) e cinética da recuperação do consumo de oxigênio (10). Entretanto, Beniaminovitz et al (11) e Vibarel et al (12) não encontraram aumento significativo na pressão inspiratória máxima (PI_{max}), uma medida da força muscular inspiratória, após 8-12 semanas de AE em pacientes com ICC. Visto que TMI aumenta a capacidade funcional em ICC por mecanismos que são provavelmente diferentes daqueles do AE (4,13,14), é concebível que o TMI possa ter efeitos adicionais ao AE (15). Portanto, o presente ensaio clínico foi conduzido para testar a hipótese de que a adição do TMI ao AE possa resultar em melhora da resposta cardiorrespiratória ao exercício em pacientes com ICC e FMI.

Métodos

Um ensaio prospectivo, randomizado e controlado foi conduzido em pacientes com diagnóstico de ICC estável, atribuído à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção ventricular esquerda < 45%) e com FMI (P_{Imax} < 70% do previsto [16]). Critérios de exclusão foram história de doença pulmonar, tabagista ativo, angina, infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca recentes (< 6 meses), doença ortopédica ou neurológica, tratamento com esteróides, ou quimioterapia para câncer. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre bem como da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul e todos os sujeitos assinaram um termo de consentimento informado.

Protocolo. Pacientes elegíveis para o estudo foram inicialmente avaliados através da anamnese, exame físico e função muscular inspiratória. Pacientes foram randomizados para o treinamento aeróbico em cicloergômetro (AE) ou para AE associado a programa de treinamento muscular inspiratório (AE+TMI) por 12 semanas. Antes e após a intervenção, teste da função muscular respiratória, teste de exercício cardiopulmonar, teste de caminhada de seis minutos e a avaliação da qualidade de vida foram obtidos. Todas as avaliações foram realizadas por investigadores que não tinham conhecimento da alocação dos pacientes nas diferentes intervenções.

Treinamento aeróbico. Todos os pacientes participaram de um programa de exercícios supervisionados, realizados 3 vezes por semana, por 12 semanas, completando um total de 36 sessões. Pacientes exercitavam em um cicloergômetro de frenagem mecânica (Embree, Joinville, Brazil), a uma cadência de 60 rpm e a intensidade de exercício foi monitorada usando um oxímetro de pulso (Onix 9500, Nonin, SIMS BCI Inc., Waukesha, WI, USA). Cada sessão incluiu um período de 5 minutos de aquecimento sem resistência, seguida por um período de exercício a uma frequência cardíaca que correspondente àquela do primeiro limiar ventilatório obtido no teste de exercício cardiopulmonar. Em pacientes portadores de fibrilação atrial ou naqueles nos quais não foi possível detectar o primeiro limiar ventilatório, a intensidade foi prescrita a 5 pontos da escala de Borg de 10 pontos (17). Durante as primeiras 2 semanas, a duração do exercício na intensidade alvo foi 20 min, e 5 min foram adicionados a cada 2 semanas, até o exercício alcançar 45 min. A sessão de exercício foi finalizada com 5-min de período de desaquecimento, sem resistência. Portanto, em 12 semanas, a duração total de exercício para todos os pacientes foi 55 min.

Treinamento muscular inspiratório. Pacientes que foram randomizados para AE+TMI utilizaram um equipamento de treinamento muscular inspiratório (Threshold Inspiratory Muscle Trainer, Healthscan Products Inc., Cedar Grove, New Jersey) por 30 min, 7 vezes por semana, com carga inspiratória de 30% da PI_{max} , como descrito previamente (3). Toda semana, a carga de treinamento foi ajustada para manter 30% da PI_{max} e pacientes realizaram 6 sessões de treinamento em casa e uma sessão de treinamento foi supervisionada no hospital.

Função muscular respiratória. Os testes de função muscular inspiratória e expiratória foram realizados com um transdutor de pressão (MVD-500 V.1.1 Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil). PI_{max} , pressão expiratória máxima (PE_{max}), bem como a resistência muscular inspiratória, usando um teste incremental ($P_{th_{max}}$) e teste de carga constante (tempo de resistência), foram mensuradas como previamente descrito (3).

Teste de exercício cardiopulmonar. O teste de exercício incremental máximo foi realizado em um cicloergômetro de frenagem eletromagnética (ER-900, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany) e os gases expirados foram analisados a cada movimento respiratório através de um sistema validado (Metalyzer 3B, CPX System, Cortex, Leipzig, Germany), como descrito previamente (4). A pressão arterial foi mensurada a cada 2 min com um esfigmomanômetro. A frequência cardíaca foi determinada usando o intervalo R-R a partir de 12 derivações do eletrocardiograma. As variáveis de exercício cardiopulmonar foram calculadas como descrito previamente (3). Em resumo, $\dot{V}O_{2pico}$ foi definido como o mais alto valor alcançado durante o teste por 20 segundos, e a potência circulatória de pico foi calculada como produto do $\dot{V}O_{2pico}$ e pressão sistólica de pico. A inclinação da ventilação (\dot{V}_E) e a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ -inclinação) foi obtida através do modelo de regressão linear, usando os dados obtidos durante todo o teste e a amplitude relativa da oscilação na \dot{V}_E foi calculada a cada 20 segundos como a razão entre a amplitude e a média respectiva durante todo o teste. A eficiência da inclinação do consumo de oxigênio (OUES) foi calculada como a inclinação da linha de regressão linear entre $\dot{V}O_2$ e o logaritmo da \dot{V}_E (8). Para a prescrição da intensidade do exercício, o primeiro limiar ventilatório (também referido como o limiar anaeróbico) foi determinado pela revisão das curvas de trocas gasosas como a frequência cardíaca em que o equivalente ventilatório para o oxigênio aumentava sistematicamente sem um aumento no equivalente ventilatório para o dióxido de carbono (18). A cinética de recuperação do consumo de oxigênio

foi avaliada como o tempo requerido para 50 % de decréscimo a partir do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ($T_{1/2} \dot{V}O_2$) e calculado usando o modelo matemático do quadrado mínimo, como descrito anteriormente (3).

Capacidade funcional submáxima. A máxima distância percorrida durante o teste de 6 minutos foi usado para avaliar a capacidade funcional submáxima (19).

Qualidade de vida. Qualidade de vida foi avaliada através do questionário de Minnesota Vivendo com Insuficiência Cardíaca(20).

Análise estatística. Dados foram analisados no pacote estatístico SPSS (versão 16.0, Chicago, IL, EUA). Baseados nos resultados de nosso ensaio prévio (3) e assumindo que AE não deveria alterar a PI_{max} (11,12), estimamos que o tamanho da amostra de 12 indivíduos em cada grupo deveria ter um poder estatístico de 80% para detectar uma diferença de 10 % no $\dot{V}O_{2\text{pico}}$. Dados descritivos são apresentados como média \pm desvio padrão. Dados basais foram comparados pelo teste t de Student para variáveis contínuas ou por meio do teste exato de Fischer para variáveis categóricas. Os efeitos das intervenções nas variáveis contínuas foram comparadas pela análise de variância de duas vias para medidas repetidas (ANOVA) e análise *post-hoc* foi realizada pelo teste de Tukey.

Resultados

Pacientes. Um total de 209 pacientes com ICC foram triados e nenhum dos pacientes que participaram de nossos experimentos prévios (3,4) foram recrutados para a presente investigação. Cento e cinco pacientes não tinham FMI e os outros 66 preenchiam critérios de exclusão ou tinham problemas logísticos que os impediam de participar no AE supervisionado. Portanto, um total de 38 indivíduos foram randomizados. Destes pacientes, 14 (7 no grupo AE e 7 no grupo AE+TMI) não completaram o programa devido às seguintes razões: problemas logísticos (7 pacientes), problemas ortopédicos (2 pacientes), morte (1 acidente vascular encefálico no grupo AE e 1 infarto agudo do miocárdio no grupo AE+TMI) e internação hospitalar (1 paciente no grupo AE+TMI). Portanto, 12 pacientes completaram o protocolo em cada grupo como mostrado

Tabela 1. Características clínicas e valores basais para pacientes randomizados para treinamento aeróbico ou treinamento aeróbico associado a treinamento muscular inspiratório

	AE (n=12)	AE + IMT (n=12)	valor P *
Idade, anos	59 ± 9	54 ± 12	0.25*
Gênero, masculino/feminino	4/8	7/5	0.55†
Índice de massa corporal, kg.m ⁻²	25 ± 4	28 ± 5	0.18*
Fibrilação atrial	3	5	0.69†
Etiologia da insuficiência cardíaca, n			
Cardiomiopatia isquêmica	1	3	0.65†
Cardiomiopatia dilatada	11	9	0.98†
Fração de ejeção %	34 ± 11	39 ± 12	0.24*
PI _{max} , cmH ₂ O	56 ± 13	57 ± 12	0.84*
PI _{max} , % do previsto	61 ± 2.5	61 ± 2	0.89*
PE _{max} , cmH ₂ O	74 ± 23	79 ± 31	0.60*
PE _{max} , % do previsto	63 ± 22	65 ± 23	0.88*
ṠO ₂ pico, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	16.1 ± 4.6	15.1 ± 4.2	0.85*
Medicações, (%)			
Diuréticos	80	80	0.82†
Digoxina	67	40	0.79†
Inibidor da conversão da angiotensina	82	80	0.86†
β-bloqueador	45	50	

Valores são apresentados como média ± desvio padrão. *Teste *t* Student. † Teste exato de Fisher. AE = treinamento de exercício aeróbico; AE + IMT = treinamento de exercício aeróbico associado ao treinamento muscular inspiratório; PI_{max} = pressão inspiratória máxima estática; PE_{max} = pressão expiratória máxima estática; ṠO₂pico = consumo de oxigênio pico.

na tabela 1, as características clínicas e os valores basais para ambos os grupos foram similares após a randomização.

A etiologia da ICC foi predominantemente não-isquêmica, e os pacientes tinham leve a moderada disfunção ventricular, bem como leve a moderada redução da capacidade funcional. Conforme o protocolo, todos os pacientes tinham FMI. Pacientes vinham recebendo medicações recomendadas para ICC e não houve mudanças no regime medicamentoso durante o

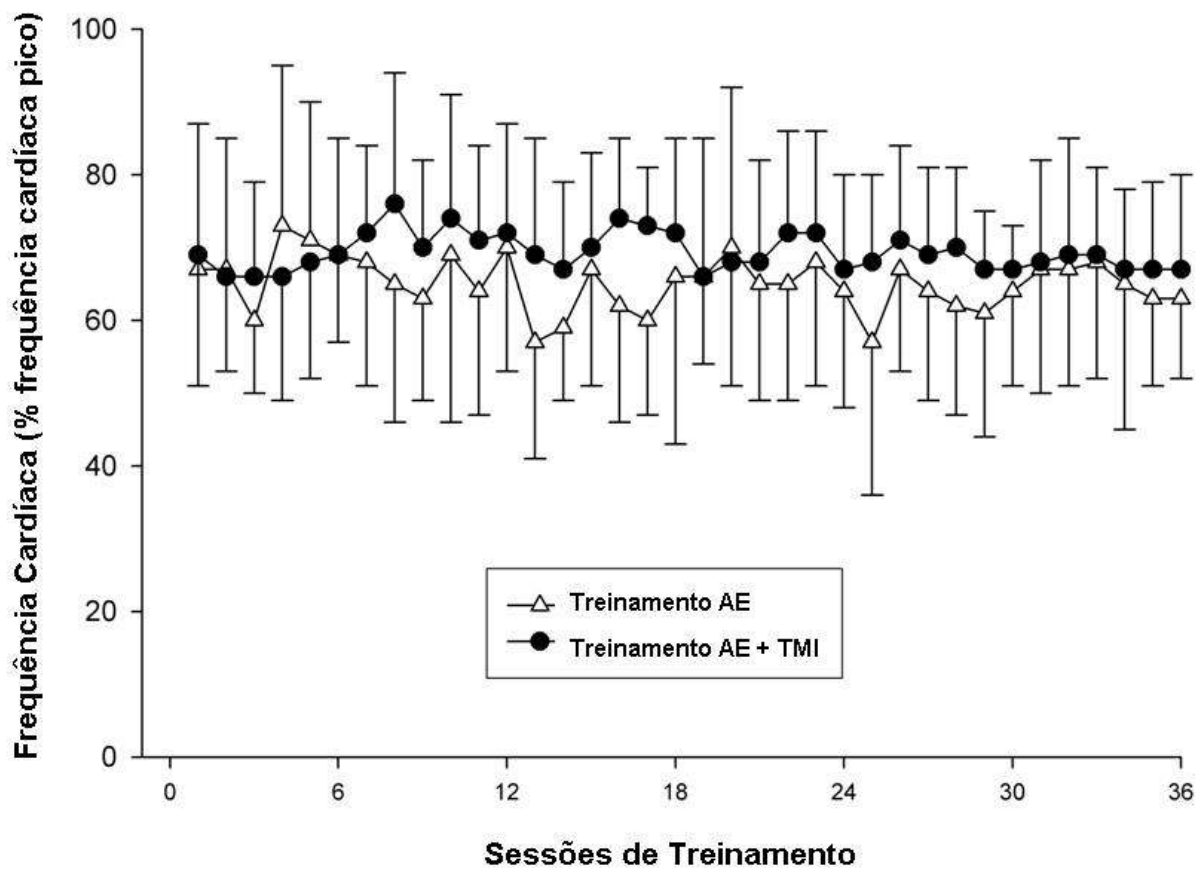


Figure 1. Média (\pm DP) da frequência cardíaca (expressa como percentual da frequência cardíaca de pico) atingida aos 15 minutos de cada sessão de treinamento para o grupo de treinamento aeróbico (AE) e para o grupo de treinamento muscular inspiratório associado ao treinamento aeróbico (AE+TMI).

experimento. A figura 1 demonstra que a frequência cardíaca alcançada em cada uma das 36 sessões de AE para ambos os grupos. A média da frequência cardíaca para o grupo AE foi 68 ± 3 % da frequência cardíaca de pico, enquanto o grupo AE+ TMI exercitou-se a uma frequência cardíaca média de 70 ± 3 % da frequência cardíaca de pico. A frequência cardíaca em cada sessão de exercício não foi significativamente diferente entre os grupos.

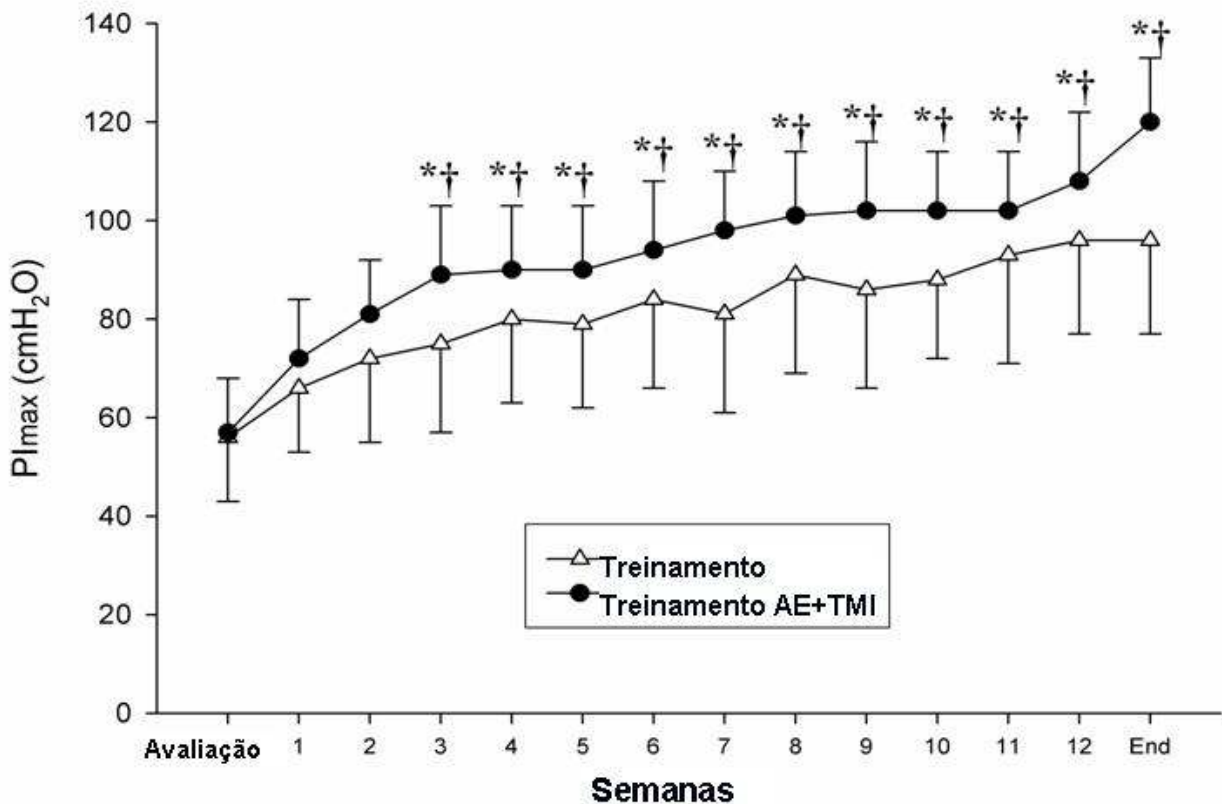


Figura 2. Valores semanais da pressão inspiratória máxima (PI_{max} , média \pm DP) para o treinamento aeróbico (AE) e para o treinamento aeróbico associado ao treinamento muscular inspiratório (AE+TMI). *ANOVA de duas vias para medidas repetidas: $p < 0.01$ para os efeitos de grupo, treinamento e interação. †Diferenças significativas ($p < 0.05$) a partir da avaliação basal através do teste de Tukey.

Função muscular inspiratória. A Figura 2 mostra que o AE e o AE+TMI apresentaram aumento significativo na PI_{max} , que foi aparente após a terceira semana de intervenção. A média de 110% de incremento na PI_{max} em 12 semanas no AE+TMI foi significativamente maior que o aumento médio de 72% observado no grupo AE. A tabela 2 demonstra que o AE+TMI também resultou num incremento significativamente maior na PE_{max} , bem como na mensuração da resistência muscular inspiratória (P_{thmax} , P_{thmax}/P_{imax}) e o tempo de resistência, quando comparado com o AE.

Tabela 2. Teste da função muscular respiratória antes e após a intervenção para pacientes randomizados para treinamento aeróbico ou treinamento aeróbico associado ao treinamento muscular inspiratório

	AE (n=12)		AE + TMI (n=12)	
	Antes	Após	Antes	Após
PE _{max} , cmH ₂ O	74 ± 23	108 ± 27	79 ± 31	123 ± 31†
Pth _{max} , cmH ₂ O	29 ± 6	36 ± 3	28 ± 6	41 ± 2*
Pth _{max} /PI _{max} , %	52 ± 4	73 ± 12	51 ± 4	80 ± 14*
Tempo de resistência, s	153 ± 45	199 ± 43	110 ± 44	254 ± 68*†

Valores são expressos como média ± desvio padrão. ANOVA de duas vias para medidas repetidas: *p < 0.001 para efeitos do treinamento e de interação. †p < 0.001 para efeitos de grupo. AE = treinamento aeróbico; AE+TMI = treinamento aeróbico associado ao treinamento muscular inspiratório; Pth_{max} = pressão inspiratória máxima sustentada por 1 min durante teste incremental; PE_{max} = pressão expiratória estática máxima.

Teste de exercício cardiopulmonar. A Tabela 3 mostra os resultados do teste de exercício cardiopulmonar máximo antes e após a intervenção. Ambas as intervenções resultaram em melhora no desempenho no pico do esforço, na resposta ventilatória submáxima e na cinética da recuperação das trocas gasosas, entretanto as adaptações foram mais marcantes no grupo AE+TMI. O grupo AE+TMI induziu um aumento significativamente maior no $\dot{V}O_2$ pico, potência circulatória pico e OUES quando comparado ao AE. Da mesma forma, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ – inclinação e o tamanho relativo da oscilação ventilatória durante o exercício diminuíram significativamente mais com o AE+TMI. A cinética de recuperação do consumo de oxigênio foi também maior após AE+TMI quando comparado com o AE.

Teste de caminhada de seis minutos. Ambos os grupos apresentaram aumento similar na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (AE+TMI, 420 ± 90 m antes e 500 ±

Tabela 3. Resultados obtidos no teste de exercício cardiopulmonar antes e após a intervenção em pacientes randomizados para treinamento aeróbico ou treinamento aeróbico associado ao treinamento muscular inspiratório

	AE (n=12)		AE + TMI (n=12)	
	Antes	Após	Antes	Após
Pico do exercício				
Frequência cardíaca pico (bpm)	144 ± 26	142 ± 24	136 ± 24	135 ± 33
Pressão sistólica pico (mmHg)	156 ± 32	157 ± 26	157 ± 25	165 ± 15
$\dot{V}O_2$ pico, ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹	16.1 ± 4.6	19.2 ± 4.2	15.1 ± 4.2	19.7 ± 4.1*
$\dot{V}CO_2$ pico, l.min ⁻¹	1.213 ± 0.252	1.378 ± 0.302	1.422 ± 0.221	1.513 ± 0.339
\dot{V}_E pico, l.min ⁻¹	48 ± 17	52 ± 13	48 ± 21	56 ± 30*
R pico	1.13 ± 0.15	1.11 ± 0.08	1.12 ± 0.07	1.05 ± 0.14
Potência circulatória pico, mm Hg.ml O ₂ . Kg ⁻² .min ⁻¹	2,569 ± 880	3,065 ± 869	2,250 ± 815	3,276 ± 857*†
Resposta Ventilatória				
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ – inclinação	37 ± 7	33 ± 6	44 ± 5	30 ± 7*†
OUES, ml.min ⁻¹ O ₂ /l.min ⁻¹ \dot{V}_E	1,398 ± 567	1,880 ± 617	1,323 ± 766	2,040 ± 545*†
Oscilação na \dot{V}_E	0.08 ± 0.002	0.06 ± 0.003	0.08 ± 0.003	0.02 ± 0.001*†
Recuperação do gas exalado				
T _{1/2} $\dot{V}O_2$, min	2.22 ± 1.25	1.90 ± 1.23	2.96 ± 1.63	1.68 ± 0.54*†

Os valores são expressos em média ± desvio padrão. ANOVA de duas vias para medidas repetidas. *p < 0.001 para efeitos de treinamento e interação. †p < 0.001 para efeito de grupo. AE = treinamento aeróbico; AE+TMI = treinamento aeróbico associado ao treinamento muscular inspiratório; $\dot{V}O_2$ pico = consumo de oxigênio de pico; $\dot{V}CO_2$ pico = produção de dióxido de carbono de pico; \dot{V}_E pico = ventilação de pico; R pico = razão de troca respiratória de pico; $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ – inclinação = inclinação da linha de regressão das mudanças na \dot{V}_E e $\dot{V}CO_2$ durante o exercício incremental; T_{1/2} = tempo requerido para queda 50% do $\dot{V}O_2$ a partir do pico.

72 m após; AE, 433 ± 108 m antes e 489 ± 81 m após; ANOVA: $P < 0.001$ somente para efeito do treinamento).

Qualidade de vida. Os escores do questionário de Minnesota Vivendo com Insuficiência Cardíaca também melhoraram similarmente após em ambos os programas de treinamento (AE + TMI, 45 ± 21 antes e 20 ± 15 após; AE, 45 ± 18 antes e 18 ± 15 após; ANOVA: $P < 0.001$ somente para efeito do treinamento).

Discussão

Neste ensaio randomizado, demonstramos que a adição do TMI ao AE resulta em aumento significativo no $\dot{V}O_2$ pico, potência circulatória de pico e OUES, bem como na redução da inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, o tamanho relativo das oscilações ventilatórias durante o exercício e melhora da cinética de recuperação do consumo de oxigênio em pacientes com ICC e FMI. Em nosso conhecimento, esta é a primeira evidência que o TMI pode ter efeitos adicionais ao AE na resposta cardiorrespiratória ao exercício nesta população de pacientes.

Há crescente evidência de que o TMI aumenta a capacidade funcional de pacientes com ICC (3,4,13,14,21,22,23,24), mas Laoutaris et al questionaram recentemente a eficácia do TMI usando o dispositivo Threshold a uma carga de 30% da PI_{max} (25,26). Mancini et al (22) conduziram o primeiro estudo que demonstraram que o TMI pode aumentar o $\dot{V}O_2$ pico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Naquele estudo de prova conceitual, a intervenção incluiu TMI usando o dispositivo Threshold a uma intensidade de 30% da PI_{max} , bem como hiperpnéia isocápnica, treinamento de força inspiratória e calistênicos de respiração. Apesar de ser um ensaio marcante, o estudo não foi capaz de identificar quais dos componentes da intervenção poderiam ser responsáveis pelo aumento na capacidade funcional. Mais tarde, Cahalin et al (23) estudaram 14 pacientes com insuficiência cardíaca que estavam aguardando por transplante cardíaco e foram capazes de demonstrar que o TMI com o dispositivo Threshold a 20% da PI_{max} aumentou a força muscular inspiratória e reduziu da dispnéia após somente duas semanas de intervenção. Da mesma forma, Martínez et al (24) mostraram aumento no $\dot{V}O_2$ pico após 6 semanas de TMI. Estes achados estão de acordo com os resultados de nosso ensaio randomizado e controlado por placebo prévio em pacientes com ICC e FMI (3), o qual mostrou que a PI_{max} aumentou nas primeiras 4 semanas de intervenção, com nenhuma mudança

significativa no grupo placebo. Além disso, em nosso estudo mecanístico recente mostrou que o aumento na PI_{max} correlacionou-se com a hipertrofia do diafragma (4). O presente estudo expande estas observações, demonstrando que os efeitos positivos do TMI nas respostas cardiorrespiratórias ao exercício ocorrem em adição aqueles do AE.

Dois pequenos ensaios randomizados não demonstraram aumento de algumas medidas da capacidade de exercício com TMI usando o dispositivo Threshold em intensidade de 30 a 60% da PI_{max} . No estudo realizado por Johnson et al (27), o grupo intervenção aumentou a PI_{max} em somente 16% quando comparado a resposta do placebo. No ensaio realizado por Weiner et al (28), os pacientes também apresentaram um pequeno aumento na PI_{max} (37%), eles melhoraram a dispnéia e a distância caminhada, mas $\dot{V}O_2$ pico não foi afetado. Estes resultados contrastam com os achados de nosso ensaio randomizado, controlado por placebo, no qual os pacientes com FMI aumentaram a PI_{max} em 115 % e aumentaram $\dot{V}O_2$ pico em 17% (3). No presente estudo, o AE+TMI resultou em aumento médio de 110% na PI_{max} enquanto o AE aumentou PI_{max} em média 72%, em contraste com os estudos prévios que não haviam mostrado aumento na PI_{max} após AE em pacientes com ICC (11,12). Uma explicação para estes resultados conflitantes poderia ser que, em pacientes com ICC e FMI, qualquer estímulo de treinamento, sendo AE, TMI ou ambos pode resultar em aumento significativo na força muscular inspiratória, com conseqüências na capacidade funcional. Para pacientes com ICC, mas sem FMI, tal como a maioria daqueles estudados por Laoutaris et al (14), uma intensidade mais alta de TMI pode ser necessária para aumentar a capacidade funcional e as respostas podem não ser consistentes.

Conforme nossa hipótese, OUES, eficiência ventilatória e oscilação da ventilação, bem como a cinética de recuperação do consumo de oxigênio, mensurações que são independentes da motivação dos pacientes, tiveram uma melhora maior com AE+ TMI que com AE isolado. Os efeitos isolados do AE e do TMI nestas variáveis foram demonstrados previamente (3,7,8,9,10), mas o presente ensaio é o primeiro a demonstrar os efeitos da adição de duas intervenções de treinamento. A resposta quimiorreflexa periférica é a maior determinante da eficiência ventilatória bem como nas de oscilações de trocas gasosas durante o exercício na ICC (29), e dados preliminares de nosso laboratório mostram que FMI está associada com o aumento da resposta quimiorreflexa periférica (30). Portanto, o aumento da força muscular inspiratória pode ter resultado na atenuação do quimiorreflexo periférico, com impacto na eficiência ventilatória e oscilação da ventilação, mas esta hipótese deve ser testada em estudos futuros.

Nossos resultados são compatíveis com a noção que o AE e TMI tem efeitos complementares nos mecanismos fisiopatológicos associados com a ICC. Laoutaris et al (13,14) mostraram recentemente que, ao contrário do AE (31,32,33,34), o TMI não tem impacto significativo na variabilidade da frequência cardíaca e na vasodilatação entotélio-dependente ou nos níveis circulantes de peptídeo natriurético pro-cerebral N-terminal, fator alfa de necrose tumoral t, interleucina-6, proteína C-reativa e mediadores solúveis de apoptose. Recentemente, demonstramos que o TMI pode afetar a capacidade de exercício em pacientes com ICC por melhorar o fluxo sanguíneo no membro exercitado através da atenuação do metaboloreflexo muscular inspiratório (4) e estes achados são agora suportados por Borghi-Silva et al, que demonstraram que a diminuição da carga ventilatória melhora a capacidade de exercício e a perfusão do músculo esquelético nesta população de pacientes (35). Além disso, resultados preliminares de experimentos em animais indicam diferentes efeitos catabólicos da ICC nos músculos esqueléticos e diafragma, desta forma apoiando o conceito de uma intervenção combinada (AE+TMI) como estímulo anti-catabólico em ICC (36).

Limitações do Estudo

Esta é um pequeno ensaio randomizado e, portanto, a possibilidade do erro tipo I não pode ser descartada. O tamanho de nossa amostra foi calculado assumindo que não haveria mudanças na PI_{max} com o AE, mas isto ocorreu. Apesar deste achado não esperado, a adição do TMI ao AE ainda resultou em aumento significativo ns respostas cardiorrespiratórias ao exercício. Portanto, o TMI parece induzir adaptações que são complementares aquelas do AE. Entretanto, os efeitos adicionais do TMI demonstrados em variáveis derivadas do teste de exercício cardiopulmonar não foram detectados no teste de caminhada de seis minutos ou no questionário de Minnesota Vivendo com Insuficiência Cardíaca. Portanto, pode-se argumentar que nossos achados não teriam implicações nas atividades diárias de pacientes com ICC. Por outro lado, todas as variáveis derivadas do exercício cardiopulmonar aqui avaliadas tem importante implicação prognóstica (37) e nossos resultados podem reforçar a hipótese que a adição do TMI ao AE aumentaria a sobrevida nesta população de pacientes. Todas estas questões merecem ser avaliadas por maiores ensaios clínicos e com maior tempo de acompanhamento.

Implicações clínicas

A evidência acumulada apóia fortemente o conceito de que pacientes ICC e FMI melhoram a capacidade funcional com TMI (3,4,13,14,21,22,23,24) e o presente estudo também indica que estes pacientes podem beneficiar a partir do AE bem com a combinação do AE e TMI. Estes achados sugerem que a triagem de FMI possa ser realizada em todos os pacientes com ICC e que ambos os tipos de programas de treinamento possam ser considerados para aqueles com FMI.

Conclusões

Este ensaio clínico randomizado demonstra que a adição de TMI ao AE resulta em melhora das respostas cardiorrespiratórias ao exercício em pacientes com ICC e FMI. Os efeitos complementares destas modalidades de treinamento foram demonstrados nas variáveis derivadas do teste de exercício cardiopulmonar que têm impacto no prognóstico. Portanto, ensaios clínicos de maior escala utilizando estas intervenções são justificadas para avaliar os efeitos em longo prazo nos desfechos clínicos nestas intervenções.

Referências

1. Chua TP, Anker SD, Harrington D, Coats AJS. Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in patients with chronic heart failure. *Brit Heart J* 1995;74:381-5.
2. Frankenstein L, Meyer FJ, Sigg C, et al. Is serial determination of inspiratory muscle strength a useful prognostic marker in chronic heart failure? *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2008;15:156-61.
3. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. A randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 757-63.

4. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJC, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1663-71.
5. Hunt AS, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
6. Mezzani A, Corrà U, Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:13-20.
7. Guazzi M, Reina G, Tumminello, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2004;97:1866-73.
8. Gademan MG, Swenne CA, Verwey HF, et al. Exercise training increases oxygen uptake efficiency slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:140-4.
9. Zurek M, Binder RK, Saner H, Schmid J-P. Exercise training reduces oscillatory ventilation during exercise. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2008;15(Suppl 1):S74.
10. Roditis P, Dimopoulos S, Sakellariou D, et al. The effects of exercise training on the kinetics of oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:304-11.
11. Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1602-8.
12. Vibarel N, Hayot M, Lederman B, Pellenc PM, Ramonatxo M, Prefaut C. Effect of aerobic exercise training on inspiratory muscle performance and dyspnea in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:745-51.
13. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:679-85.

14. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, et al. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:99-106.
15. Fleg JL. Improving exercise tolerance in chronic heart failure. A tale of inspiration? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1672-73.
16. Neder JA, Andreoni S, Lerario MD, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntaty ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:719:27.
17. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2021-31.
18. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
19. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The six-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
20. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire: reliability and validity during a randomized, Double-blind, placebo-controlled trial with pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124:1017-25.
21. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, Manguinas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:489-96
22. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefic of selective inspiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:320-9.
23. Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results from a pilot clinical trial. *Phys Ther* 1997;77:1763-5.

24. Martínez A, Lisboa C, Jalil J, et al. Selective training of respiratory muscles in patients with chronic heart failure. *Rev Med Chil* 2001;129:133-9.
25. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S, Brown MD, Cokkinos DV. Effects of inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* (no prelo), 2008.
26. Ribeiro JP, Chiappa G, Stein R. Beliefs versus evidence. The case of inspiratory muscle training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* (no prelo) 2008.
27. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ. A randomized trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Hear J* 1998;19:1249-53.
28. Weiner P, Waizman J, Magadle R, Berar-Yanay N, Pelled B. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1999;22:727-32.
29. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P, Piérard L. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J* 2007;28:673-8.
30. Ribeiro JP, Callegaro CC, Schneider FL, et al. Exaggerated peripheral chemoreflex response in heart failure with inspiratory muscle weakness. *J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2008;15 (Suppl 1):S113.
31. Negrão CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Hear Fail Rev* 2008;13:51-60.
32. Duscha BD, Schulze PD, Robbins JL, Forman DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev* 2008;13:21-37.
33. Sarullo FM, Gristina T, Brusca I, et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardivasc Prev Rehabil* 2006;13:812-7.
34. Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:39-49.

35. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Carneiro Oliveira C, et al. The effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 294;H2465-72.
36. Mangner N, Gielen S, Weikert B, et al. Skeletal muscle alterations in chronic heart failure: differential effects of left ventricular dysfunction on catabolic activation in the quadriceps and the diaphragm. *Eur Heart J* 2008;29 (Abstract Suppl):306.
37. Ribeiro JP, Chiappa GR, Stein R. Beyond peak oxygen uptake. New prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:63-71.

CAPITULO IV – ARTIGO EM INGLÊS

Addition of Inspiratory Muscle Training to Aerobic Training Improves Cardiorespiratory Responses to Exercise in Patients with Heart Failure and Inspiratory Muscle Weakness: a Randomized Trial

Eliane R. Winkelmann, PT, MSc,*‡ Gaspar R. Chiappa, PT, ScD,*
 Camila O. C. Lima, PT,* Paulo R. N. Viecili, MD, ScD,‡
 Ricardo Stein, MD,ScD,* Jorge P. Ribeiro, MD, ScD,*§
 Porto Alegre, Brazil

From the *Exercise Pathophysiology Research Laboratory and Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ‡Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI; and §Department of Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande Sul; 90035-007, Porto Alegre, Brazil

This work was supported by grants from CNPq, FIPE-HCPA, and FIPE-UNIJUI.
 ClinicalTrials.gov identifier: NCT00634296

Conflict of interest statement: none of the authors have any potential conflict of interest related to the contents of this paper.

Running title: Inspiratory muscle training in heart failure

Word count, manuscript (with references, tables and legends): 4,803

Word count, abstract: 225

Word count, condensed abstract: 84

Address for correspondence:

Jorge P. Ribeiro, MD, ScD

Associate Professor and Chief on Non-invasive Cardiology, Hospital de Clínicas

Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 9982 4984 / Fax: +55 51 2101 6857 /E-mail: jpribeiro@cpovo.net

Abstract

Objectives The present clinical trial was conducted to test the hypothesis that the addition of inspiratory muscle training (IMT) to aerobic training (AE) results in further improvement in cardiorespiratory responses to exercise than those obtained with aerobic training in patients with chronic heart failure (CHF) and inspiratory muscle weakness (IMW).

Background Both IMT and AE improve functional capacity in patients with CHF, but inspiratory muscle function had not been previously shown to improve with AE.

Methods Twenty-four patients with CHF and IMW (maximal inspiratory pressure < 70 % of predicted) were randomly assigned to a 12-week program of aerobic exercise-training plus inspiratory muscle training program (AE+IMT, n=12) or to aerobic exercise training alone (AE, n=12). Before and after intervention, the following measures were obtained: maximal inspiratory muscle pressure (PI_{max}), peak oxygen uptake ($\dot{V}O_2$ peak), circulatory power, oxygen uptake efficiency slope (OUES), ventilatory efficiency, ventilatory oscillation, oxygen uptake kinetics during recovery ($T_{1/2}\dot{V}O_2$), 6-min walk test distance, and quality of life scores.

Results Compared to AE, AE+IMT resulted in additional significant improvement in PI_{max} , $\dot{V}O_2$ peak, circulatory power, OUES, ventilatory efficiency, ventilatory oscillation, and $T_{1/2}\dot{V}O_2$. Six-minute walk distance and quality of life scores improved similarly in the two groups.

Conclusion This randomized clinical trial demonstrates that the addition of IMT to AE results in improvement in cardiorespiratory responses to exercise in patients with CHF and IMW.

Key Words: exercise, respiratory muscles, ventilation

Condensed Abstract

In this trial, 24 patients with chronic heart failure and inspiratory muscle weakness were randomly assigned to a 12-week program of aerobic exercise-training plus inspiratory muscle training or to aerobic exercise training alone. Compared to aerobic training, the combined intervention resulted in additional improvement in inspiratory muscle strength, functional capacity, ventilatory efficiency, and recovery oxygen uptake kinetics. The addition of inspiratory muscle training to aerobic training results in improvement in cardiorespiratory responses to exercise in patients with chronic heart failure and inspiratory muscle weakness.

The most important clinical manifestation of chronic heart failure (CHF) is impaired exercise capacity due to dyspnea or fatigue. Some patients with CHF present reduced strength and endurance of the inspiratory muscles, which are currently recognized as additional factors implicated in the limited exercise response, as well as in their poor prognosis (1,2). We have recently shown that inspiratory muscle training (IMT) improves exercise capacity and ventilatory responses to exercise in CHF patients with inspiratory muscle weakness (IMW) (3), and that this effect is associated with the attenuation of the inspiratory muscle metaboreflex (4).

Whole-body aerobic exercise-training (AE) is currently recommended for all stable outpatients with CHF (5). AE improves cardiovascular (6) and ventilatory responses to exercise in CHF, resulting in significant changes in peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$), ventilatory efficiency (7), oxygen uptake efficiency slope (8), oscillatory ventilation (9), and oxygen uptake kinetics during recovery (10). However, Beniaminovitz et al (11) and Vibrarel et al (12) found no significant increase in maximal inspiratory pressure (PI_{max}), a measure of inspiratory muscle strength, after 8-12 weeks of AE in patients with CHF. Since IMT improves exercise capacity in CHF by mechanisms that are probably different from those of AE (4,13,14), it is conceivable IMT could have additional effects to AE (15). Therefore, the present clinical trial was conducted to test the hypothesis that the addition of IMT to AE could result in further improvement in cardiorespiratory responses to exercise in patients with CHF and IMW.

Methods

Patients. A prospective, randomized, controlled trial was conducted in patients with the diagnosis of stable CHF attributable to left ventricular systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction < 45%), with IMW (PI_{max} < 70% of the predicted [16]). Exclusion criteria were history of pulmonary disease, current smoking, angina, recent myocardial infarction or cardiac surgery (< 6 months), orthopedic or neurologic disease, treatment with steroids, or cancer chemotherapy. The protocol was approved by the committees for ethics in research of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre as well as the Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul and all subjects signed an informed consent form.

Protocol. Eligible patients were initially evaluated by medical history, physical examination, and inspiratory muscle function. Patients were randomly assigned to whole body aerobic exercise-

training on the cycle ergometer (AE) or to AE plus inspiratory muscle exercise-training program (AE+IMT) for 12 weeks. Before and after the intervention, respiratory muscle function tests, cardiopulmonary exercise testing, 6-min walk test, and quality of life assessment were obtained. All evaluations were performed by investigators who were unaware of the allocation of patients to different interventions.

Aerobic exercise-training. All patients were enrolled in a supervised exercise program performed 3 times per week, for 12 weeks, to complete a total of 36 sessions. Patients exercised on a mechanically braked cycle ergometer, (Embree, Joinville, Brazil) at a cadency of 60 rpm, and exercise intensity was monitored using a pulse oximeter (Onix 9500, Nonin, SIMS BCI Inc., Waukesha, WI, USA). Each session included a 5-min period of warm-up with no resistance, followed by a period exercising at the target heart rate which corresponded to the first ventilatory threshold on the cardiopulmonary exercise test. Patients who had atrial fibrillation or for whom the first ventilatory threshold could not be determined exercised at an intensity corresponding to 5 points in the 10-point Borg scale (17). During the first 2 weeks, the duration of the exercise at the target intensity was 20 min, and 5 min were added every 2 weeks until the exercise reached 45 min. The exercise sessions ended with a 5-min cool down period without resistance. Therefore, by 12 weeks, the total exercise duration for all patients was 55 min.

Inspiratory muscle training. Patients randomized to AE + IMT used the Threshold Inspiratory Muscle Training device (Threshold Inspiratory Muscle Trainer, Healthscan Products Inc., Cedar Grove, New Jersey) for 30 min, 7 times per week, with an inspiratory load was 30% of PI_{max} , as previously described (3). Every week, training loads were adjusted to maintain 30% of the PI_{max} and patients performed 6 six training sessions at home and one training session was supervised at the hospital.

Respiratory muscle function. Inspiratory and expiratory muscle function testing were performed using a pressure transducer (MVD-500 V.1.1 Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil). PI_{max} , maximal static expiratory pressure (PE_{max}), as well as inspiratory muscle endurance using an incremental test ($P_{th_{max}}$) and constant load test (endurance time) were measured as previously described (3).

Cardiopulmonary exercise testing. The maximal incremental exercise test was performed on an electrically braked cycle ergometer (ER-900, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany) and gas

exchange variables were measured breath-by-breath by a validated system (Metalyzer 3B, CPX System, Cortex, Leipzig, Germany) as previously described (4). Blood pressure was measured every 2 min with a standard cuff sphygmomanometer. Heart rate was determined using the R-R interval from a 12-lead electrocardiogram. Cardiopulmonary exercise variables were calculated as previously described (3). In short, $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ was defined as the highest value achieved during the test for 20 seconds, and maximal circulatory power was calculated as the product of $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ and peak systolic pressure. The slope of minute ventilation and carbon dioxide output (\dot{V}_E/VCO_2 -slope) was obtained by linear regression model using all data points obtained during the test and the relative amplitude of oscillation in \dot{V}_E was calculated every 20-s period as the ratio between amplitude and its respective mean throughout the test. Oxygen uptake efficiency slope (OUES) was calculated as a slope of the linear regression line between $\dot{V}O_2$ and the logarithm of \dot{V}_E (8). For exercise intensity prescription, the first ventilatory threshold (also referred to as the anaerobic threshold) was determined by review of the gas exchange curves as the heart rate at which the ventilatory equivalent for oxygen increased systematically without an increment in the ventilatory equivalent for carbon dioxide (18). Oxygen uptake kinetics during recovery was evaluated as the time required for a 50% decrease from the $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ($T_{1/2} \dot{V}O_2$) and calculated using the mathematical model of the minimum squares, as described elsewhere (3).

Submaximal functional capacity. The maximum distance covered during the 6-minute walk test was used to assess submaximal functional capacity (19).

Quality of life. Quality of life was assessed with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (20).

Statistical analysis. Data were analysed on the Statistical Package for Social Sciences (version 16.0, SPSS, Chicago, IL, USA). Based in the results of our previous trial (3) and assuming that AE would result in no significant change in PI_{max} (11,12), we estimated that a sample size of 12 individuals in each group would have a power of 80 % to detect a 10% difference in ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$). Descriptive data are presented as mean \pm SD. Baseline data were compared by the Student *t* test for continuous variables or by the Fisher exact test for categorical variables. The effects of interventions on continuous variables were compared by two-way analysis of variance for repeated measures (ANOVA), and post-hoc analysis was conducted by the Turkey test.

Results

Patients. A total of 209 patients with CHF were screened and none of the patients who participated in our previous experiments (3,4) were recruited for the present investigation. One hundred and five patients did not have IMW, and another 66 had exclusion criteria or logistic problems which precluded their participation in the supervised AE intervention. Therefore, a total of 38 individuals were randomized. Of these patients, 14 (7 in the AE and 7 in the AE + IMT group) did not complete the program due to the following reasons: logistic problems (7 patients), orthopedic problems (2 patients), death (1 stroke in the AE, and 1 myocardial infarction in the AE + IMT group), and hospital admission (1 patient in the AE + IMT group). Therefore, 12 patients completed the protocol in each group. As shown in Table 1, clinical characteristics and baseline values for both groups were similar after randomization. Etiology of CHF was predominantly nonischemic, and patients had mild to moderate left ventricular systolic dysfunction as well as mild to moderate impairment in functional capacity. As by protocol, all patients had IMW. Patients were taking currently recommended medications for CHF and there were no changes in the medical regimen throughout the experiments. Figure 1 demonstrates the heart rate attained during each of the 36 AE exercise sessions for both groups. The mean heart rate for the AE group was 68 ± 3 % of peak heart rate, while the AE + IMT group exercised at a mean heart rate of 70 ± 3 % of peak heart rate. Heart rates at each exercise sessions were not significantly different between the groups.

Inspiratory muscle function. Figure 2 shows that both the AE and the AE + IMT presented significant improvements in PI_{max} , which were apparent after the third week of intervention. However the 110 % mean increment in PI_{max} at 12 weeks in the AE + IMT was significantly larger than the 72 % mean increment observed in the AE group. Table 2 demonstrates that the AE + IMT also resulted in significantly larger increments in PE_{max} as well as in the measures of inspiratory muscle endurance, $P_{th_{max}}$, $P_{th_{max}}/P_{I_{max}}$, and endurance time, when compared to the AE.

Cardiopulmonary exercise testing. Table 3 presents the results of the maximal cardiopulmonary exercise tests before and after intervention. Both interventions resulted in improvement in peak performance, submaximal ventilatory responses, and recovery gas exchange kinetics, however the adaptations were more marked in the AE + IMT group. AE+IMT

induced a significantly larger increase in $\dot{V}O_2$ peak, peak circulatory power, and OUES when compared to AE. Likewise, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ – slope and the relative size of ventilatory oscillations during exercise decreased significantly more with AE + IMT. Recovery oxygen uptake kinetics was also reduced by a significantly larger magnitude after AE + IMT when compared to AE.

Six-minute walk test. Both groups presented similar improvement in the distance covered in the six-minute walk test (AE+IMT, 420 ± 90 m before and 500 ± 72 m after; AE, 433 ± 108 m before and 489 ± 81 m after; ANOVA: $P < 0.001$ only for training).

Quality of life. The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire scores also improved similarly after both training programs (AE + IMT, 45 ± 21 before and 20 ± 15 after; AE, 45 ± 18 before and 18 ± 15 after; ANOVA: $P < 0.001$ only for training).

Discussion

In this randomized trial, we have shown that the addition of IMT to AE results in significant increases in $\dot{V}O_2$ peak, peak circulatory power, and OUES, as well as in reduction of $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ – slope, the relative size of ventilatory oscillations during exercise and recovery oxygen uptake kinetics in patients with CHF and IMW. To our knowledge, this is the first evidence that IMT may have additional effects to AE in the cardiorespiratory responses to exercise in this patient population.

There is growing evidence that IMT improves functional capacity of patients with CHF (3,4,13,14,21,22,23,24), but Laoutaris et al have recently challenged the efficacy of IMT using the threshold device at 30 % of PI_{max} (25,26). Mancini et al (22) conducted the first study which demonstrated that IMT could improve $\dot{V}O_2$ peak in patients with chronic heart failure. In this “proof of concept” study, the intervention included IMT using the threshold device set at an intensity of 30 % of PI_{max} , as well as isocapnic hyperpnea, inspiratory strength training, and breathing calisthenics. Despite being a landmark trial, the study was not able to identify which of the components of the intervention could be responsible for the improvement in exercise capacity. Later, Cahalin et al (23) studied 14 patients with heart failure who were waiting for cardiac transplantation and were able to demonstrate that IMT with the threshold device at 20 % of PI_{max} improved inspiratory muscle strength and reduced dyspnea after only two weeks of intervention. Likewise, Martínez et al (24) showed improvement in $\dot{V}O_2$ peak after 6 weeks of

IMT. This is in agreement with the findings of our previous randomized, placebo-controlled trial on IMT in patients with CHF and IMW (3), which showed that PI_{max} improved in the first 4 weeks of intervention, with no significant change in the placebo group. Moreover, in our recent mechanistic study, this improvement in PI_{max} was strongly correlated with diaphragm hypertrophy (4). The present study expands these observations to demonstrate that the positive effects of IMT on cardiorespiratory responses to exercise occur in addition to those of AE.

Two small randomized trials failed to demonstrate improvement in some measures of exercise capacity with IMT using the threshold device set at an intensity of 30 to 60 % of PI_{max} . In the study by Johnson et al (27), the intervention group increased PI_{max} by only 16 % when compared to the placebo response. In the trial by Weiner et al (28) patients also presented a small increase in PI_{max} (37 %), they improved dyspnea and walking distance, but $\dot{V}O_2$ peak was not affected. These results are in contrast with the findings of our randomized, placebo-controlled trial, in which patients with inspiratory muscle weakness improved PI_{max} by 115 % and increased $\dot{V}O_2$ peak by 17 % (3). In the present study, the AE + IMT resulted in a mean 110 % increment in PI_{max} while AE increased PI_{max} by a mean of 72%, in contrast with previous studies which had not shown improvement in PI_{max} after AE in patients with CHF (11,12). A unifying explanation for these conflicting results could be that, in patients with CHF and IMW, any training stimulus, being AE, IMT or both may result in significant improvement in inspiratory muscle strength, with consequences in functional capacity. For patients with CHF but without IMW, such as most of those studied by Laoutaris et al (14), higher intensity IMT may be required to improve functional capacity and the responses may not be consistent.

Confirming our hypothesis, OUES, ventilatory efficiency, and oscillatory breathing, as well as oxygen uptake kinetics in the recovery, measures which are independent of patients' motivation, were improved more with AE + IMT than with AE alone. The isolated effects of AE and IMT in these variables had been previously demonstrated (3,7,8,9,10), but the present trial is the first to demonstrate the additional effects of the two training interventions. Peripheral chemoreflex response is a major determinant of ventilatory efficiency as well as in oscillatory gas exchange kinetics during exercise in CHF (29), and preliminary data from our laboratory have shown that IMW is associated with augmented peripheral chemoreflex response (30). Therefore, the improvement of inspiratory muscle strength might have resulted in attenuation of the peripheral

chemoreflex with impact on ventilatory efficiency and oscillatory breathing, but this hypothesis should be tested in future studies.

Our results are compatible with the notion that AE and IMT have complementary effects on pathophysiological mechanisms associated with CHF. Laoutaris et al (13,14) have recently shown that, contrary to AE (31,32,33,34), IMT has no significant impact on heart rate variability and endothelium-dependent vasodilatation or in the circulating levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, C-reactive protein, and soluble apoptosis mediators. We have previously shown that IMT may affect exercise capacity in patients with CHF by improving blood flow to the exercising limbs through the attenuation of the inspiratory muscle metaboreflex (4) and these findings are now supported by Borghi-Silva et al, who demonstrated that unloading ventilation improves exercise capacity and skeletal muscle perfusion in this patient population (35). Moreover, preliminary animal data indicate differential catabolic effects of CHF on skeletal muscle and diaphragm, therefore supporting the rationale of combined (AE + IMT) training interventions as an anti-catabolic stimulus in CHF (36).

Study limitations. This is a small randomized trial and, therefore, the possibility of a type 1 error cannot be ruled out. Our sample size was calculated with the assumption that there would be no change in PI_{max} with AE, but it did occur. Despite this unexpected finding, the addition of IMT to AE still resulted in significant improvement in cardiorespiratory responses to exercise. Thus, IMT seems to induce adaptations which are complementary to those of AE. However, the additional effects of IMT demonstrated on several variables derived from the cardiopulmonary exercise test were not detected on the 6-min walk test or on the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Therefore, one may argue that our findings may not have implications for the daily activities of patients with CHF. On the other hand, all the cardiopulmonary exercise derived variables here evaluated have important prognostic implications (37) and our results may raise the hypothesis that the addition of IMT to AE could improve survival in this patient population. All these remaining questions deserve to be addressed by long-term, large clinical trials.

Clinical implications. The accumulated evidence strongly supports the concept that CHF patients with IMW improve functional capacity with IMT (3,4,13,14,21,22,23,24) and the present study also indicates that these patients may benefit from AE as well as the combination of AE

and IMT. These findings suggest that routine screening for IMW may be performed in all patients with CHF and that both kinds of training programs may be considered for those with IMW.

Conclusions

This randomized clinical trial demonstrates that the addition of IMT to AE results in improvement in cardiorespiratory responses to exercise in patients with CHF and IMW. The complementary effects of these training modalities were demonstrated in cardiopulmonary exercise testing derived variables which are known to have impact in prognosis. Therefore, large-scale clinical trials are warranted to evaluate the long-term effects of these interventions on clinical outcomes.

Acknowledgements

We are thankful to Nadine Clausell, MD, PhD and Luis E. Rohde, MD, ScD, from the Heart Failure Clinic of Hospital de Clinicas de Porto Alegre for their support during the development of this trial. We also thank the following physicians for the evaluation and referral of patients who participated in the study: Marcos A. Boff, MD and Emerson Cerrati, MD, from the Hospital de Caridade de Ijuí; Celso Blacher, MD, ScD, from Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre; and Claudio Danzmann, MD, ScD, from Hospital São Lucas da PUC.

References

1. Chua TP, Anker SD, Harrington D, Coats AJS. Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in patients with chronic heart failure. *Brit Heart J* 1995;74:381-5.
2. Frankenstein L, Meyer FJ, Sigg C, et al. Is serial determination of inspiratory muscle strength a useful prognostic marker in chronic heart failure? *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2008;15:156-61.

3. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. A randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 757-63.
4. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJC, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1663-71.
5. Hunt AS, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
6. Mezzani A, Corrà U, Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:13-20.
7. Guazzi M, Reina G, Tumminello, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2004;97:1866-73.
8. Gademan MG, Swenne CA, Verwey HF, et al. Exercise training increases oxygen uptake efficiency slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:140-4.
9. Zurek M, Binder RK, Saner H, Schmid J-P. Exercise training reduces oscillatory ventilation during exercise. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2008;15(Suppl 1):S74.
10. Roditis P, Dimopoulos S, Sakellariou D, et al. The effects of exercise training on the kinetics of oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:304-11.
11. Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1602-8.
12. Vibarel N, Hayot M, Lederman B, Pellenc PM, Ramonatxo M, Prefaut C. Effect of aerobic exercise training on inspiratory muscle performance and dyspnea in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:745-51.

13. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:679-85.
14. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, et al. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:99-106.
15. Fleg JL. Improving exercise tolerance in chronic heart failure. A tale of inspiration? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1672-73.
16. Neder JA, Andreoni S, Lerario MD, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntaty ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:719:27.
17. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2021-31.
18. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
19. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The six-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
20. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire: reliability and validity during a randomized, Double-blind, placebo-controlled trial with pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124:1017-25.
21. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, Manguinas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:489-96
22. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefic of selective inspiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:320-9.

23. Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results from a pilot clinical trial. *Phys Ther* 1997;77:1763-5.
24. Martínez A, Lisboa C, Jalil J, et al. Selective training of respiratory muscles in patients with chronic heart failure. *Rev Med Chil* 2001;129:133-9.
25. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S, Brown MD, Cokkinos DV. Effects of inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* (in press), 2008.
26. Ribeiro JP, Chiappa G, Stein R. Beliefs versus evidence. The case of inspiratory muscle training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* (in press) 2008.
27. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ. A randomized trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Hear J* 1998;19:1249-53.
28. Weiner P, Waizman J, Magadle R, Berar-Yanay N, Pelled B. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1999;22:727-32.
29. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P, Piérard L. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J* 2007;28:673-8.
30. Ribeiro JP, Callegaro CC, Schneider FL, et al. Exaggerated peripheral chemoreflex response in heart failure with inspiratory muscle weakness. *J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2008;15 (Suppl 1):S113.
31. Negrão CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Hear Fail Rev* 2008;13:51-60.
32. Duscha BD, Schulze PD, Robbins JL, Forman DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev* 2008;13:21-37.
33. Sarullo FM, Gristina T, Brusca I, et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardivasc Prev Rehabil* 2006;13:812-7.

34. Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:39-49.
35. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Carneiro Oliveira C, et al. The effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 294;H2465-72.
36. Mangner N, Gielen S, Weikert B, et al. Skeletal muscle alterations in chronic heart failure: differential effects of left ventricular dysfunction on catabolic activation in the quadriceps and the diaphragm. *Eur Heart J* 2008;29 (Abstract Suppl):306.
37. Ribeiro JP, Chiappa GR, Stein R. Beyond peak oxygen uptake. New prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:63-71.

Table 1. Clinical Characteristics and Baseline Values for Patients Randomized to Aerobic Training or Aerobic plus Inspiratory Muscle Training

	AE (n=12)	AE + IMT (n=12)	P Value*
Age, years	59 ± 9	54 ± 12	0.25*
Gender, male/female	4/8	7/5	0.55†
Body mass index, kg.m ⁻²	25 ± 4	28 ± 5	0.18*
Atrial fibrillation	3	5	0.69†
Etiology of chronic heart failure, n			
Ischemic cardiomyopathy	1	3	0.65†
Dilated cardiomyopathy	11	9	0.98†
Ejection fraction, %	34 ± 11	39 ± 12	0.24*
PI _{max} , cmH ₂ O	56 ± 13	57 ± 12	0.84*
PI _{max} , % predicted	61 ± 2.5	61 ± 2	0.89*
PE _{max} , cmH ₂ O	74 ± 23	79 ± 31	0.60*
PE _{max} , % predicted	63 ± 22	65 ± 23	0.88*
∇O ₂ peak, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	16.1 ± 4.6	15.1 ± 4.2	0.85*
Drugs, (%)			
Diuretics	80	80	0.82†
Digoxin	67	40	0.79†
Angiotensin converting inhibitor	82	80	0.86†
β-Blocker	45	50	

Values are expressed as mean ± standard deviation. *Student *t* test. †Fisher exact test. AE = aerobic exercise training; AE + IMT = aerobic exercise training plus inspiratory muscle training; PI_{max} = maximal inspiratory pressure; PE_{max} = maximal expiratory pressure; ∇O₂peak = peak oxygen uptake.

Table 2. Respiratory Muscle Function Tests Before and After Intervention for Patients Randomized to Aerobic Training or Aerobic plus Inspiratory Muscle Training

	AE (n=12)		AE + IMT (n=12)	
	Before	After	Before	After
PE _{max} , cmH ₂ O	74 ± 23	108 ± 27	79 ± 31	123 ± 31†
Pth _{max} , cmH ₂ O	29 ± 6	36 ± 3	28 ± 6	41 ± 2*
Pth _{max} /PI _{max} , %	52 ± 4	73 ± 12	51 ± 4	80 ± 14*
Endurance time, sec	153 ± 45	199 ± 43	110 ± 44	254 ± 68*†

Values are expressed as mean ± standard deviation. Two-way ANOVA for repeated measures: *p < 0.001 for training and interaction effects. †p < 0.001 for group effect. AE = aerobic exercise training; AE + IMT = aerobic exercise training plus inspiratory muscle training; Pth_{max} = maximal inspiratory pressure sustained for 1 min during incremental test; PI_{max} = maximal inspiratory pressure; PE_{max} = maximal expiratory pressure.

Table 3. Results Obtained in the Maximal Cardiopulmonary Exercise Test Before and After Intervention for Patients Randomized to Aerobic Training or Aerobic plus Inspiratory Muscle Training

	AE (n=12)		AE + IMT (n=12)	
	Before	After	Before	After
Peak exercise				
Peak heart rate (bpm)	144 ± 26	142 ± 24	136 ± 24	135 ± 33
Peak systolic pressure (mmHg)	156 ± 32	157 ± 26	157 ± 25	165 ± 15
$\dot{V}O_2$ peak, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	16.1 ± 4.6	19.2 ± 4.2	15.1 ± 4.2	19.7 ± 4.1*
$\dot{V}CO_2$ peak, L.min ⁻¹	1.213 ± 0.252	1.378 ± 0.302	1.422 ± 0.221	1.513 ± 0.339
\dot{V}_E peak, L.min ⁻¹	48 ± 17	52 ± 13	48 ± 21	56 ± 30*
R peak	1.13 ± 0.15	1.11 ± 0.08	1.12 ± 0.07	1.05 ± 0.14
Peak circulatory power, mm Hg.mL O ₂ . Kg ⁻² .min ⁻¹	2,569 ± 880	3,065 ± 869	2,250 ± 815	3,276 ± 857*†
Ventilatory responses				
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ – slope	37 ± 7	33 ± 6	44 ± 5	30 ± 7*†
OUES, mL.min ⁻¹ O ₂ /L.min ⁻¹ \dot{V}_E	1,398 ± 567	1,880 ± 617	1,323 ± 766	2,040 ± 545*†
Oscillation in \dot{V}_E	0.08 ± 0.002	0.06 ± 0.003	0.08 ± 0.003	0.02 ± 0.001*†
Recovery gas exchange				
T _{1/2} $\dot{V}O_2$, min	2.22 ± 1.25	1.90 ± 1.23	2.96 ± 1.63	1.68 ± 0.54*†

The values are expressed as mean ± standard deviation. Two-way ANOVA for repeated measures. *p < 0.001 for training and interaction effects. †p < 0.001 for group effect. AE = aerobic exercise training; AE + IMT = aerobic exercise training plus inspiratory muscle training; $\dot{V}O_2$ peak = peak oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$ = peak carbon dioxide output; \dot{V}_E peak = peak minute ventilation; R peak = peak respiratory exchange ratio; $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ – slope = slope of the regression line of the change in \dot{V}_E and $\dot{V}CO_2$ during incremental exercise; T_{1/2} = time required for 50% from peak.

Figure Legends

Figure 1. Mean (+ or - SD) heart rate (expressed as percentage of peak heart rate) attained at the 15th minute of each exercise training session for aerobic exercise-training (AE) and aerobic plus inspiratory muscle training (AE+IMT) groups.

Figure 2. Weekly values of maximal inspiratory pressure (PI_{max} , mean + or - SD) for the aerobic exercise-training (AE) and for the aerobic plus inspiratory muscle training (AE+IMT). *Two-way ANOVA for repeated measures: $p < 0.01$ for group, training, and interaction effects. †Significantly ($p < 0.05$) different from baseline evaluation by the Tukey test.

Figure 1.

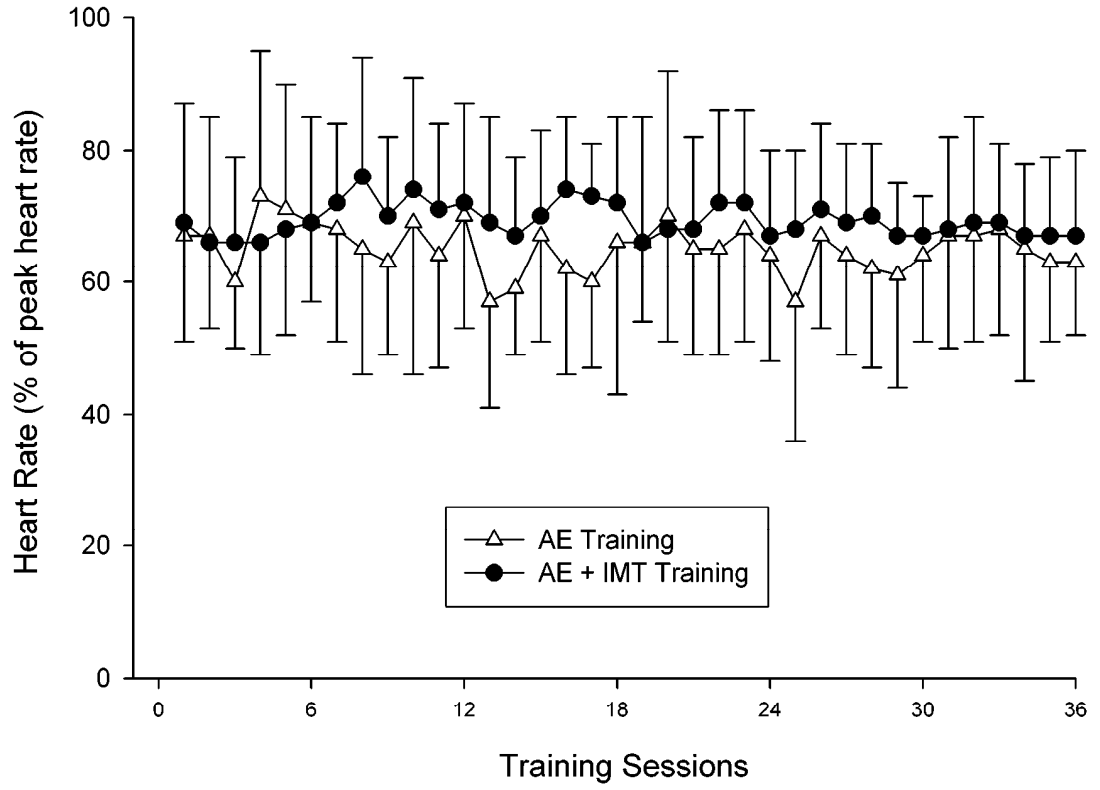
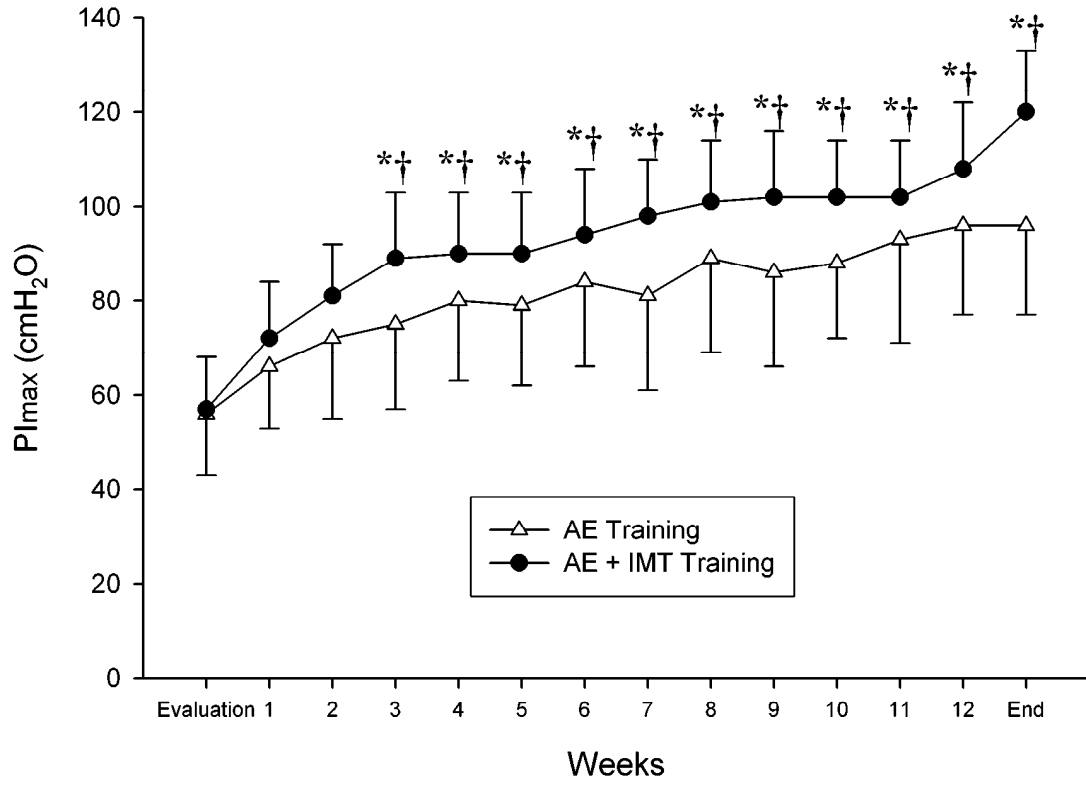


Figure 2.



CONCLUSÃO

Através deste estudo chegamos as seguintes conclusões:

- A adição do treinamento muscular inspiratório (TMI) ao treinamento aeróbico (AE) resulta em melhora das respostas cardiorrespiratórias ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e fraqueza muscular inspiratória (FMI). Isto foi demonstrado através do aumento significativo no consumo de oxigênio pico ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$), potência circulatória de pico e da eficiência da inclinação do consumo de oxigênio (OUES), bem como na redução da relação ventilação e produção de gás carbônico ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$), o tamanho relativo das oscilações ventilatórias durante o exercício e a melhora da cinética de recuperação do consumo de oxigênio;

- A adição do TMI ao AE não resultou em melhora da capacidade funcional submáxima através do aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com IC e FMI. Ambos os grupos apresentaram aumento similar na distância percorrida;

- A adição do TMI ao AE melhorou a pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e na mensuração da resistência muscular inspiratória em pacientes com IC e FMI. O incremento foi significativamente maior, na PI_{max} em 12 semanas que o observado no grupo AE, assim como também resultou num incremento significativamente maior na pressão expiratória máxima (PE_{max}), bem como na mensuração da resistência muscular inspiratória, (P_{thmax} , $P_{\text{thmax}}/PI_{\text{max}}$) e o tempo de resistência, quando comparado com o AE;

- Ambos os programas, a adição do TMI ao AE e do AE isolado, melhoram similarmente os escores de qualidade de vida.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)