

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A  
DISPNEIA, TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO E METABORREFLEXO DA  
MUSCULATURA VENTILATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Marina Axmann de Castro

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Porto Alegre, 2015.

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A  
DISPNEIA, TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO E METABORREFLEXO DA  
MUSCULATURA VENTILATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Marina Axmann de Castro

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Ciências  
Pneumológicas, Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul, como requisito  
para obtenção do título de mestre.

Porto Alegre, 2015.

### CIP - Catalogação na Publicação

Axmann de Castro, Marina

EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A DISPNEIA, TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO E METABORREFLEXO DA MUSCULATURA VENTILATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA / Marina Axmann de Castro. -- 2015.

121 f.

Orientador: Danilo Cortozi Berton.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. músculos ventilatórios. 3. exercícios ventilatórios. 4. fluxo sanguíneo periférico. 5. testes de função pulmonar. I. Cortozi Berton, Danilo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## Dedicatória

À minha família, pelo estímulo e ensinamento que o conhecimento é um dos  
mais importantes valores.

## Agradecimentos

Ao professor Danilo Cortozi Berton pelos ensinamentos e estímulo, e principalmente por acreditar nesse trabalho.

Aos mais que colegas, amigos queridos, Mariah Castilho e Pietro Merola, pelo companheirismo, parceria e por estarem sempre presentes dividindo dificuldades, dando suporte e construindo no dia a dia a nossa formação acadêmica e para a vida.

Aos colegas do nosso pequeno grande grupo de pesquisa, Marcela Sanseverino, Luis Felipe Föhlich, Camila Lima, Patrícia e Marcelo Coertjens por toda colaboração.

À professora Marli Knorst pelo exemplo e disponibilidade.

Ao Laboratório de Fisiopatologia do Exercício e todos os colegas por terem me acolhido como parte integrante dessa família desde o início.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE FIGURAS.....	11
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	16
1 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
1.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	18
1.1.1 Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia e Quadro Clínico.....	18
1.1.2 Comorbidades e Manifestações Sistêmicas.....	25
1.1.3 DPOC e Exercício.....	28
1.2 Treinamento Muscular Inspiratório.....	33
1.3 Teste de Exercício cardiopulmonar.....	36
1.4 Metaborreflexo Muscular Inspiratório.....	39
1.5 Interações Cardiopulmonares.....	41
2 JUSTIFICATIVA.....	45

3 OBJETIVOS.....	49
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	51
5 ARTIGO 1 Effects of inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle metaboreflex in COPD patients.....	55
6 ARTIGO 2 Change in peripheral blood flow due to inspiratory muscle overload occurs independently of the intensity of lung hyperinflation in COPD .....	84
7 CONCLUSÕES.....	104
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	105
9 ANEXOS.....	107
9.1 Índice de dispneia basal.....	107
9.2 Índice de dispneia trancisional.....	109
9.3 <i>Saint George Respiratory Questionnaire</i> .....	112
9.4 Registro Clinical Trials.....	119

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALAT: Associação Latino-Americana de Tórax

BDI: *baseline dyspnea index*

BODE: *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity*

CI: capacidade inspiratória

CI/CPT: índice de hiperinsuflação pulmonar

CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono

CVF: capacidade vital forçada

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

FR: frequência respiratória

FSP: fluxo sanguíneo periférico

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

IMC: índice de massa corporal

MIP: *maximal inspiratory pressure*

MMI: metaborreflexo muscular inspiratório

MRC: *Medical Research Council*

PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial de gás carbônico

PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio

PI<sub>max</sub>: pressão inspiratória máxima

RER: *respiratory exchange ratio*

TDI: *transicional dyspnea index*

TECP: teste de exercício cardiopulmonar

T<sub>lim</sub>: tempo de tolerância ao exercício

TMI: treinamento muscular inspiratório



VE: ventilação minuto

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono

VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio

VO<sub>2</sub> max: consumo de oxigênio máximo

W: watt

## LISTA DE TABELAS

### REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1. Classificação de gravidade da DPOC de acordo com a função pulmonar.....	22
Tabela 2. Índice de dispneia modificado do MRC.....	23
Tabela 3. Índice BODE.....	23

### ARTIGO 1

<i>Table 1. Baseline characteristics of studied patients.....</i>	<i>75</i>
<i>Table 2. Health related quality of life before and after interventions .....</i>	<i>76</i>
<i>Table 3. Ventilatory responses of constant load cardiopulmonary tests pre and post interventions .....</i>	<i>77</i>

### ARTIGO 2

<i>Table 1. Baseline characteristics of studied patients .....</i>	<i>99</i>
--	-----------

## LISTA DE FIGURAS

### REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Mecanismos fundamentais da limitação ao fluxo aéreo na DPOC.....	21
Figura 2. Papel da inflamação nas comorbidades associadas à DPOC.....	26
Figura 3. Fatores contribuintes para a disfunção muscular na DPOC.....	27
Figura 4. O aprisionamento aéreo e sua associação com desfechos na DPOC....	29
Figura 5. Relação entre doença pulmonar crônica, descondicionamento muscular e incapacidade.....	33

### ARTIGO 1

<i>Figure 1. Flowchart of studied patients.....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 2. Exercise tolerance for IMT and sham groups at baseline and post interoention.....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 3. Borg dyspnea scale for IMT and sham groups at rest and peak of constant load cardiopulmonary exercise test.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 4. Inspiratory capacity for IMT and sham groups before and after interoentions at rest and peak of constant load cardiopulmonary exercise test.....</i>	<i>81</i>

*Figure 5. Serial measurements of maximal inspiratory pressure during intervention period comparing inspiratory muscle training and sham intervention..... 82*

*Figure 6. Mean physiological responses during inspiratory muscle metaboreflex protocol for inspiratory muscle training and sham groups.....83*

**ARTIGO 2**

*Figure 1. Flowchart of studied patients.....101*

*Figure 2. Hemodynamic responses during inspiratory muscle metaboreflex protocol.....102*

*Figure 3. Correlations between baseline calf blood flow and delta calf blow with pulmonary hyperinflation index.....103*

## RESUMO

A intolerância ao exercício é uma das principais queixas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e resulta de uma complexa interação de fatores, como limitação ventilatória, hiperinsuflação pulmonar dinâmica e disfunção musculoesquelética de membros inferiores. Estudos prévios mostraram que o aumento do trabalho ventilatório poderia reduzir o fluxo sanguíneo periférico (FSP), mecanismo conhecido como metaborreflexo muscular inspiratório (MMI).

O treinamento muscular inspiratório (TMI) é frequentemente utilizado na prática clínica; entretanto, sua aplicação, mecanismos subjacentes e benefícios ainda seguem em discussão.

Dessa forma, o objetivo principal foi investigar a influência do TMI sobre a dispneia, tolerância ao exercício e a intensidade do MMI em pacientes com DPOC. Além disso, verificar se o TMI levaria ao aumento da força inspiratória, melhora da qualidade de vida e diminuição da hiperinsuflação pulmonar (Estudo clínico randomizado - Artigo 1). Secundariamente, objetivamos investigar a relação da intensidade da hiperinsuflação pulmonar com o FSP durante o repouso e após sobrecarga ventilatória (Estudo transversal - Artigo 2).

Os pacientes realizaram avaliação da dispneia, pressão inspiratória máxima (P<sub>I</sub>max), teste de exercício cardiopulmonar de carga constante e indução de MMI com determinação do fluxo sanguíneo periférico através de pletismografia

de oclusão venosa antes e após protocolo de TMI (30% da P<sub>I</sub>max) ou intervenção sham (sem resistência aplicada). A intervenção teve duração de 30min/dia, 7dias/sem, durante 8 semanas e foi utilizado um dispositivo gerador de resistência inspiratória.

Dezenove pacientes completaram a avaliação transversal basal (Artigo 2). Sete sujeitos do grupo TMI e 6 do grupo sham completaram o estudo clínico randomizado (Artigo 1) (66,8±9,1 anos, VEF<sub>1</sub>= 37±13%pred; P<sub>I</sub>max=88±32cmH<sub>2</sub>O). Quando comparado ao placebo, o grupo TMI teve aumento significativo na tolerância ao exercício ( $\Delta$ t<sub>lim</sub>; 15±65 vs 191±247s; p=0,05). A P<sub>I</sub>max aumentou significativamente em ambos os grupos (~15cmH<sub>2</sub>O). Não foram observadas diferenças significativas na qualidade de vida, percepção de dispneia, hiperinsuflação pulmonar, FSP e resistência vascular periférica pré e pós-intervenções. O índice capacidade inspiratória (CI)/capacidade pulmonar total (CPT) (0,26 ± 0,1) associou-se ao FSP apenas no repouso (r=0,47; p=0,04) e não após a indução do MMI. Todos os pacientes com FSP severamente reduzido (n=9) apresentaram hiperinsuflação pulmonar grave (CI/CPT ≤ 0,28, p=0,01).

Em conclusão, o TMI com 30% da P<sub>I</sub>max durante 8 semanas aumentou a tolerância ao exercício quando comparado ao placebo. Entretanto, o treinamento sham parece ter oferecido estímulo considerável, pois foi observado aumento da P<sub>I</sub>max e redução da dispneia em ambos os grupos. A intensidade da hiperinsuflação pulmonar associou-se ao FSP em repouso, o que

não ocorreu durante a sobrecarga da musculatura ventilatória. Os benefícios clínicos observados após as intervenções não podem ser atribuídos à atenuação do MMI.

## ABSTRACT

Exercise intolerance is one of the main complaints of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and results from a complex interaction of factors, such as ventilatory limitation, dynamic hyperinflation and musculoskeletal dysfunction. Previous studies have shown that increased ventilatory work could reduce peripheral blood flow (PBF), mechanism known as inspiratory muscle metaboreflex (IMM).

Inspiratory muscle training (IMT) is often used in clinical practice; however, its application, benefits and underlying mechanisms are still under discussion.

Thus, the main objective was to investigate the influence of IMT on dyspnea, exercise tolerance and IMM intensity in COPD patients. Also, assess whether IMT would lead to increased inspiratory strength, improved quality of life, and decreased lung hyperinflation (Randomized Clinical Trial – Study 1). Secondly, investigate the relationship pulmonary hyperinflation with peripheral blood flow at rest and under ventilatory overload in these patients (Cross-sectional study –Study 2). Patients underwent assessment of dyspnea, maximal inspiratory pressure (MIP), constant load cardiopulmonary exercise test and IMM induction with peripheral blood flow determination by venous occlusion plethysmography before and after IMT protocol (30% MIP) or sham. The interventions lasted 30 min/day, 7 days/week for 8 weeks and was used an inspiratory resistance generating device.



Nineteen patients completed the baseline cross-sectional evaluation (Study 2). Seven subjects of IMT group and 6 of placebo group completed the interventional study (Study 1) ( $66.8 \pm 9.1$  years,  $FEV_1=37 \pm 13\%$  pred;  $MIP=88 \pm 32\text{cmH}_2\text{O}$ ). When compared to placebo, IMT group had significant increase in exercise tolerance ( $\Delta t_{lim}$ ;  $15 \pm 65$  vs  $191 \pm 247\text{s}$ ;  $p=0.05$ ). MIP increased significantly in both groups ( $\sim 15\text{cmH}_2\text{O}$ ). No significant differences were observed in quality of life, dyspnea perception, lung hyperinflation, PBF and calf vascular resistance pre and post-intervention. The inspiratory capacity (IC)/total lung capacity (TLC) index ( $0.26 \pm 0.1$ ) was associated with PBF only at rest ( $r=0.47$ ;  $p=0.04$ ) and not after the induction of IMM. All patients with severely reduced PBF ( $n=9$ ) showed severe lung hyperinflation ( $IC/TLC \leq 0.28$   $p=0.01$ ).

In conclusion, IMT with 30% MIP for 8 weeks increased exercise tolerance compared to sham. However, sham training seems to have offered considerable stimulus, as there was an increase in MIP and dyspnea in both groups. Intensity of lung hyperinflation was associated with PBF at rest, which was not observed during overload of respiratory muscles. Observed clinical benefits after interventions cannot be attributed to attenuation of IMM.

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

#### 1.1.1 Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia e Quadro Clínico

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença pulmonar prevenível e tratável, com importantes efeitos sistêmicos. Seu componente pulmonar é caracterizado pela limitação ao fluxo aéreo não completamente reversível, sendo geralmente progressiva, e sua principal causa é uma resposta inflamatória exagerada à exposição a partículas e a gases nocivos. A limitação crônica ao fluxo aéreo deve-se tanto à doença de pequenas vias aéreas (bronquite crônica e bronquiolite obstrutiva), quanto à destruição do parênquima pulmonar (enfisema) <sup>1,2</sup>.

A verdadeira prevalência da DPOC não é conhecida no Brasil; as informações disponíveis estimam uma prevalência da doença de 12% em adultos maiores de 40 anos (5.500.000 indivíduos), segundo informações obtidas através de questionários de sintomas <sup>2</sup>. Dados do estudo PLATINO, realizado pela Associação Latino-Americana de Tórax, mostram uma prevalência de 15,8% em adultos maiores de 40 anos na cidade de São Paulo <sup>3</sup>.

Quanto à sua morbidade, a DPOC foi a quinta causa de internação pelo sistema público de saúde brasileiro em pessoas com mais de 40 anos (196.698 internações) em 2003, o que representou um gasto 72 milhões de reais. A

doença ocupa entre a 4<sup>o</sup> e a 6<sup>o</sup> posição como causadora de mortes no Brasil, segundo dados de 2001. Sua taxa de mortalidade passou de 7,88 por 100 mil habitantes em 1980 para 19,04 por 100 mil habitantes nos anos 90, o que representa um crescimento de 340%. A DPOC segue como um problema de saúde crescente, sendo previsto tornar-se a terceira causa de morte e a quinta maior causa de incapacidade no mundo em 2020 <sup>2,4</sup>.

O fator de risco mundialmente conhecido para o desenvolvimento da doença é a fumaça do cigarro, porém, em alguns países, a poluição do ar devido à queima de lenha e outros combustíveis também foram identificados como fatores de risco importantes. Já a DPOC de origem ocupacional foi demonstrada em um estudo de base populacional com 11.447 pessoas entre 30 e 75 anos, onde a doença atribuída ao trabalho foi estimada em 19,2% no geral e 31,1% entre não fumantes <sup>2</sup>. Dessa forma, os principais fatores externos de risco para desenvolvimento da DPOC são tabagismo, poeira ocupacional, irritantes químicos, fumaça de lenha, infecções respiratórias graves na infância e condição socioeconômica. Já os fatores individuais para risco de desenvolvimento da doença são deficiência de alfa-1 antitripsina, deficiência de glutathione transferase, alfa-1 antitripsina, hiper-responsividade brônquica, desnutrição e prematuridade <sup>1</sup>.

Os marcadores fisiopatológicos da DPOC são a inflamação das pequenas vias aéreas e a destruição do parênquima pulmonar, e a consequência funcional dessas anormalidades é a limitação ao fluxo aéreo (Figura 1). A bronquiolite

contribui para a limitação ao fluxo de ar pela obliteração da luz da via aérea, já o enfisema reduz o recolhimento elástico pulmonar através da destruição do seu parênquima e aumento do tamanho dos alvéolos; somando-se a isso, a redução da carga elástica aplicada às vias aéreas devido à destruição alveolar também contribui para a limitação ao fluxo de ar na ventilação. As pequenas vias aéreas são o principal local de aumento de resistência e de doença em pulmões expostos a partículas inaladas. Existem evidências que as grandes vias aéreas também estariam inflamadas nessa doença, porém acredita-se que seu papel na obstrução seja pequeno. As anormalidades de vias aéreas e o enfisema interagem de forma complexa; o tipo de enfisema parece determinar de forma importante a quantidade, tipo de inflamação e remodelamento observados, sugerindo que diferentes tipos de mecanismos patogênicos podem ter importante papel no desenvolvimento da DPOC. A anormalidade patológica que surge mais precocemente e que se apresenta de forma constante nessa doença é a presença de infiltrado inflamatório celular. A inflamação, por si, é responsável por limitação ao fluxo aéreo, pois leva a uma constrição funcional pela liberação de mediadores inflamatórios que agem diretamente na musculatura lisa dos bronquíolos. A sua cronicidade produz alterações como fibrose e mudanças no tônus muscular, o que diminui ainda mais a espessura da via, aumentando a limitação ao fluxo de ar. Somado a isso, o processo inflamatório tem importante papel na destruição das paredes dos alvéolos próximos dos bronquíolos, o que aumenta a instabilidade da estrutura levando à maior perda de luz das vias aéreas <sup>5</sup>.

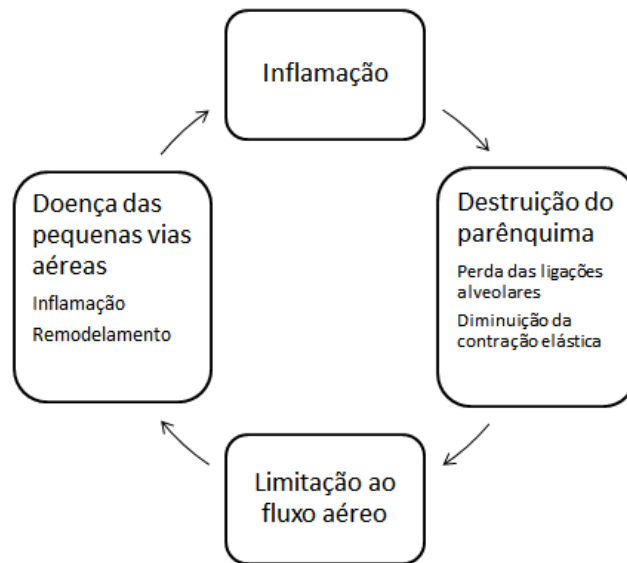


Figura 1. Mecanismos fundamentais da limitação ao fluxo aéreo na DPOC.

Adaptado de: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2014).

A limitação ao fluxo expiratório, com o colapso dinâmico das pequenas vias aéreas, compromete a capacidade dos pacientes em expelir o ar tanto durante uma expiração passiva quanto durante uma expiração forçada, ocorrendo assim, o aprisionamento aéreo e a hiperinsuflação pulmonar. O volume de ar que permanece nos pulmões após uma expiração passiva é aumentado e é uma variável dinâmica na DPOC. Quando a frequência respiratória aumenta, e conseqüentemente diminui o tempo expiratório (por exemplo, durante o exercício), ocorre hiperinsuflação pulmonar dinâmica como resultado do aprisionamento do ar, o que contribui para a dispneia. A hiperinsuflação pulmonar aguda ou crônica é um importante mecanismo gerador de dispneia durante o exercício e também nas exacerbações da doença <sup>6</sup>.

A confirmação do diagnóstico da DPOC é feita pela espirometria quando se observa uma relação  $VEF_1/CVF < 0,70$ , não reversível após administração de broncodilatador. A espirometria é um exame essencial tanto para o diagnóstico quanto para a classificação da gravidade da doença. (Tabela 1) <sup>1, 2, 6</sup>.

Tabela 1. Classificação de gravidade da DPOC de acordo com a função pulmonar.

Estádio	Espirometria pós-broncodilatador
Leve	$VEF_1 \geq 80\%$ do previsto, $VEF_1/CVF < 0,7$
Moderada	$50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto, $VEF_1/CVF < 0,7$
Severa	$30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto, $VEF_1/CVF < 0,7$
Muito severa	$VEF_1 < 30\%$ do previsto, $VEF_1/CVF < 0,7$

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada. O'Donnell et al, 2003 <sup>5</sup>.

O diagnóstico clínico da DPOC pode ser esperado em pacientes com dispneia, tosse crônica ou produção de secreção pulmonar, e/ou história de exposição aos fatores de risco para a doença. A tosse é o sintoma mais encontrado, sendo produtiva em 50% dos pacientes. Já a dispneia é o pior sintoma, sendo associada à incapacidade, diminuição da qualidade de vida e pior prognóstico. Comumente progressiva com a evolução da doença, os pacientes muitas vezes só referem falta de ar em fases mais avançadas, pois atribuem-na ao envelhecimento e ao descondicionamento físico. O índice de dispneia do *Medical Research Council* (MRC) britânico representa a percepção de dispneia por parte do paciente e apresenta uma boa correlação com o prognóstico da DPOC (Tabela 2) <sup>1, 2</sup>.

Tabela 2. Índice de dispneia modificado do MRC

- 0 - Tenho falta de ar ao fazer exercício intenso
- 1- Tenho falta de ar quando apresso o meu passo ou subo escadas ou ladeira
- 2 - Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade
- 3 - Preciso parar muitas vezes devido a falta de ar quando ando perto de 100 metros ou poucos minutos de caminhada no plano
- 4 - Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho

MRC: *Medical Research Council dyspnea scale*. Adaptado de Ferrer M, et al, 1997. <sup>2</sup>

Celli e colaboradores <sup>2</sup> desenvolveram o escore prognóstico BODE para a DPOC que apresenta melhor correlação com a sobrevida dos pacientes do que quando observados os mesmos parâmetros isoladamente. Ele integra a escala MRC modificada ao índice de massa corpórea (Kg/m<sup>2</sup>), avaliação espirométrica (VEF<sub>1</sub>) e a capacidade de exercício avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos. A pontuação do índice BODE varia de 0 a 10, variando respectivamente de ótimo à pior prognóstico (Tabela 3).

Tabela 3. Índice BODE

	0	1	2	3
VEF1 (% previsto)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
Distância caminhada em 6 minutos (m)	≥ 350	250 - 349	150 - 249	≤ 149
Escala de dispneia MMRC	0 - 1	2	3	4
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	> 21	≤ 21		

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; MMRC: *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*. IMC: Índice de massa corporal. Adaptado de: O'Donnell et al, 2003. <sup>6</sup>

O impacto da DPOC depende não somente do grau de obstrução ao fluxo aéreo, mas também do impacto dos sintomas, que variam de acordo com o estadiamento da DPOC. No Estádio I, doença leve, os pacientes apresentam tosse crônica e expectoração, podendo tais sintomas estarem presentes muito antes do desenvolvimento da limitação ao fluxo aéreo, sendo pouco valorizados. O Estádio II, DPOC moderada, cursa com dispneia que interfere nas atividades de vida diária dos sujeitos, sendo comum o diagnóstico da doença nesse momento. Alguns pacientes não apresentam sintomas nos estádios iniciais da doença, o que retarda o seu diagnóstico e o faz ser conhecido apenas quando surge um aumento importante da obstrução ao fluxo aéreo ou quando surgem infecções respiratórias. No Estádio III, doença grave, a tosse, produção de secreção pulmonar e dispneia agravam-se e surgem complicações como insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca direita, perda de peso e hipoxemia arterial. O Estádio IV, DPOC muito grave, caracteriza-se por uma limitação intensa ao fluxo aéreo e pode haver insuficiência respiratória crônica ( $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$  com ou  $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$ , ao nível do mar). A insuficiência respiratória pode levar a consequências cardíacas importantes, a qualidade de vida dos pacientes é gravemente prejudicada e as exacerbações frequentes da doença podem representar risco de morte a essa população <sup>1,6</sup>.



### 1.1.2 Comorbidades e Manifestações Sistêmicas

Evidências crescentes mostram que a DPOC é uma doença complexa cujas implicações vão além da limitação ao fluxo ventilatório. A sua compreensão vem transformando o conceito fisiológico, de uma doença obstrutiva causada pela fumaça do cigarro, para uma complexa doença sistêmica cujo risco é modificado por diversos fatores (incluindo genéticos e ambientais), com manifestações múltiplas em diferentes populações, fenótipos diversos, e que ocorre não isoladamente, mas no contexto de comorbidades comuns <sup>7</sup>.

A hiperinsuflação pulmonar presente na DPOC diminui o nível de atividade física e há evidências que a colocam como fator de risco independente de mortalidade. Já a presença de enfisema é associada a risco aumentado de câncer de pulmão, enrijecimento arterial e osteoporose. A severidade da DPOC aumenta à medida que são identificadas comorbidades concomitantes, que não as causadas pela hiperinsuflação e/ou enfisema pulmonar. Tais comorbidades possuem fatores de risco comuns e são caracterizadas pela inatividade física. É amplamente aceita a relação de causa efeito que a doença pulmonar possui com a inatividade física: as consequências clínicas da limitação respiratória favorecem o desenvolvimento de doenças associadas. Por outro lado, as manifestações pulmonares da DPOC poderiam ser expressão de uma inflamação sistêmica com diversas outras manifestações orgânicas <sup>8</sup>.

A inflamação pulmonar e sistêmica é caracterizada pelo aumento do estresse oxidativo sistêmico, alteração na função vasomotora e endotelial e elevação das concentrações circulantes de diversos fatores pró-coagulantes. Tais efeitos podem contribuir significativamente não apenas para as anormalidades respiratórias, sintomas e prejuízo funcional, mas também para o desenvolvimento de comorbidades crônicas como hipertensão arterial sistêmica, hipertensão arterial pulmonar, síndromes metabólicas e diabetes, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, infecções pulmonares, câncer de pulmão, fibrose pulmonar, doença vascular pulmonar, tromboembolismo venoso sistêmico, depressão e ansiedade, síndrome da apneia obstrutiva do sono, osteoporose, anemia, caquexia e anormalidades musculoesqueléticas (Figura 2) <sup>9,10</sup>.

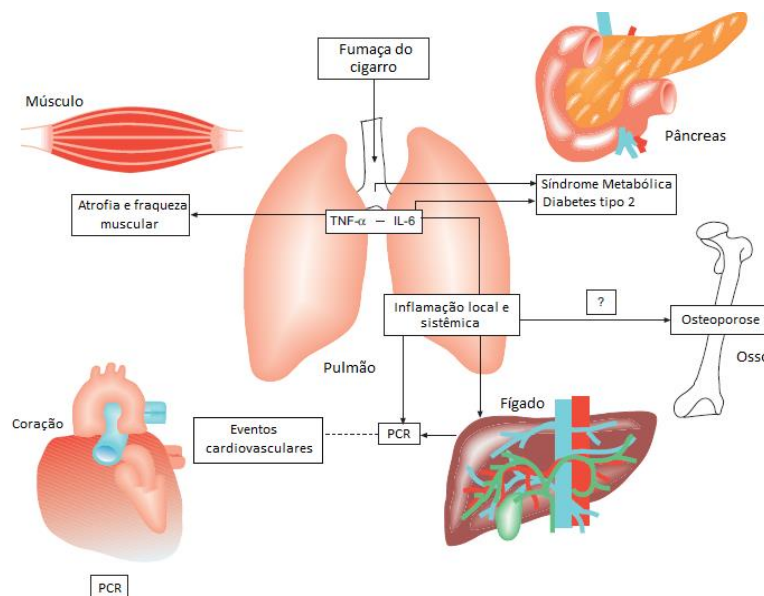


Figura 2: A inflamação parece exercer importante papel na patogênese da DPOC e de outras doenças que vêm sendo reconhecidas como inflamatórias. Como parte do processo inflamatório crônico, receptores de fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) são associados à severidade da DPOC. Os níveis de proteína C-reativa (PCR) podem estar aumentados pela TNF- $\alpha$  e outras citocinas. PCR e fibrinogênio elevados são cruciais na patogênese das doenças cardiovasculares. As espécies reativas de oxigênio que são liberadas no processo inflamatório aumentam a probabilidade de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes e osteoporose. IL: interleucina; ?: desconhecido. Adaptado de Fabri ET AL, 2008 <sup>9</sup>.

Entre as complicações extrapulmonares da DPOC, têm se observado a importância das desordens musculares periférica e respiratória, que caracterizam-se pela atrofia progressiva e perda força. A perda de força e resistência musculares podem levar à insuficiência ventilatória, limitar a capacidade de exercício e prejudicar as atividades de vida diária dos pacientes; tais efeitos surgem pela associação entre hiperinsuflação pulmonar, descondicionamento e inflamação sistêmica (Figura 3). A resposta inflamatória ocorre pela ativação de diferentes vias celulares, como apoptose, autofagia, estresse oxidativo e vias catabólicas; soma-se ainda a ação de citocinas pró-inflamatórias que agem prejudicando a contração muscular, levando à perda de massa muscular e força, perpetuando o ciclo de disfunção <sup>11, 12</sup>.

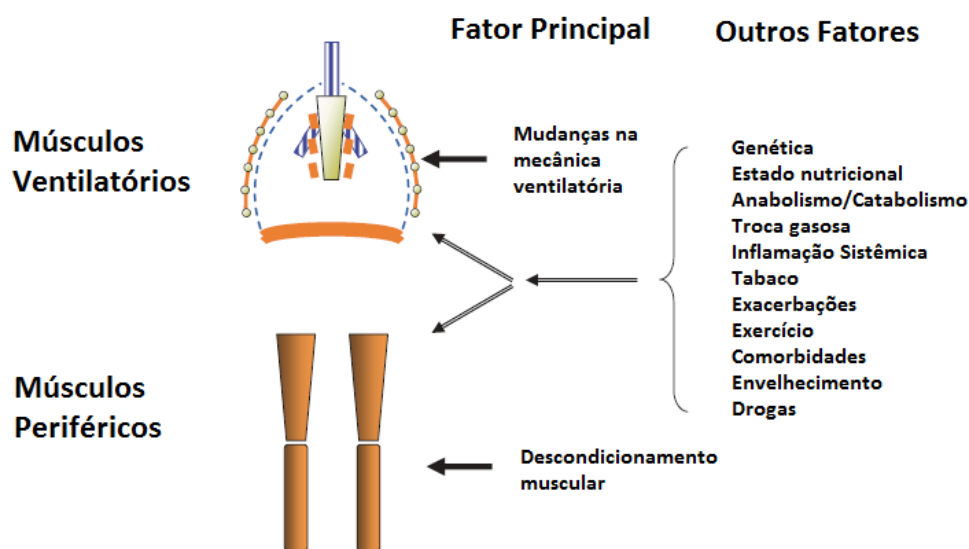


Figura 2. Diversos fatores parecem contribuir para a disfunção respiratória e/ou periférica na DPOC. A hiperinsuflação pulmonar parece ser o fator principal para a disfunção dos músculos ventilatórios, enquanto o descondicionamento parece ter papel importante na disfunção periférica. Entretanto, fatores sistêmicos adicionais, como o tabagismo, inflamação sistêmica, exercício intenso, exacerbações, anormalidade nutricionais e de troca gasosa, comorbidades e drogas também parecem influenciar a função muscular. Adaptado de Gea et al, 2013. <sup>11</sup>

### 1.1.3 DPOC e Exercício

Dispneia, intolerância ao exercício e baixa qualidade de vida são as principais queixas dos pacientes com DPOC. As consequências da intolerância ao exercício parecem muito importantes na doença e associadas à fraqueza muscular levam os pacientes ao grande uso dos recursos de saúde, sendo observadas altas taxas de abandono do trabalho e isolamento social <sup>13</sup>. Além disso, a baixa tolerância ao exercício parece contribuir de forma importante para a mortalidade nessa população. Uma revisão sistemática recentemente publicada avaliou 83 estudos e trouxe como resultado mais importante a consistente evidência do efeito da atividade física sobre as exacerbações e mortalidade na DPOC <sup>14</sup>.

A dispneia é sintoma comum relatado pelos pacientes durante a realização de esforços e dentro do mesmo estágio da doença pode ser percebida de formas diferentes. Entre os fatores determinantes da dispneia no exercício são decisivos para a sua percepção o desequilíbrio da ventilação-perfusão, a limitação ao fluxo aéreo e a utilização de musculatura acessória. A intensidade da dispneia relaciona-se com a hipoxemia, a hipercapnia, com o aumento do espaço morto e da ventilação minuto. A hiperinsuflação, a hipoxemia, a ansiedade e o aumento do trabalho ventilatório contribuem para a dispneia, além disso, o descondicionamento pode exacerbar a dispneia pelo incremento da demanda ventilatória em um certo nível de exercício <sup>15, 16</sup>.



capacidade inspiratória (CI) no repouso é identificada como um importante modulador da capacidade ventilatória, padrão ventilatório, dispneia no esforço e tempo de tolerância ao exercício em pacientes com DPOC. Isso significa que as medidas do volume pulmonar estático permitem uma estimativa da reserva de volume inspiratório disponível para o exercício, demonstrando a crítica limitação para maiores volumes correntes. Esse importante evento mecânico durante o exercício marca o início de uma disparidade progressiva entre o trabalho muscular ventilatório (junto à estimulação nervosa central) e o movimento torácico (dissociação neuromecânica), levando a níveis intoleráveis de dispneia e a cessação do exercício. A baixa CI no repouso, que reflete a hiperinsuflação pulmonar estática, e sua crítica redução durante o exercício, podem, de forma isolada ou combinada, limitar a capacidade de aumentar a ventilação ou de alcançar uma reserva de volume inspiratório crítico que, superiormente limitada pela capacidade pulmonar total (CPT), não permite um aumento adicional no volume corrente <sup>17</sup>.

A baixa CI, reflexo da hiperinsuflação pulmonar, limita a capacidade de aumentar-se a ventilação em resposta à demanda metabólica aumentada no exercício <sup>18</sup>.

Outra consequência da hiperinsuflação pulmonar é o encurtamento no músculo diafragma, diminuindo sua capacidade de gerar força durante a contração muscular. A hiperinsuflação aguda também prejudica a geração de força da musculatura intercostal; entretanto, quando o aprisionamento aéreo é

crônico, a musculatura ventilatória sofre adaptações que preservam e até aumentam a capacidade de gerar força. Alguns trabalhos mostram que mecanismos de adaptação estrutural dos músculos passam a agir em resposta à carga mecânica crônica, a fim de preservar a função dos músculos ventilatórios sobrecarregados. Isso inclui a redução do comprimento dos sarcômeros, o aumento na proporção relativa de fibras resistentes à fadiga e o aumento na concentração de mitocôndrias, o que eleva a capacidade oxidativa <sup>12,19</sup>.

A alteração ventilatória não é por si suficiente para justificar a intolerância ao exercício na DPOC. Publicações recentes abordam a importância da fraqueza muscular periférica sobre a capacidade de exercício; o prejuízo funcional é evidenciado pelo baixo desempenho em testes de caminhada e em cicloergômetro, quando comparados pacientes com DPOC a indivíduos saudáveis. Foi observada associação significativa entre a força do músculo quadríceps, desempenho no Teste de Caminhada dos 6 Minutos e consumo máximo de oxigênio em pacientes com DPOC <sup>20</sup>.

Outra observação que mostra como determinante a influência da fraqueza muscular sobre a capacidade de exercício é que, apesar das diferenças significativas na função pulmonar pré e pós-transplante pulmonar uni e bilateral, não foram observadas diferenças significativas na capacidade de exercício dos pacientes submetidos aos procedimentos cirúrgicos. Isso pode ser em parte explicado pelo papel da fraqueza e disfunção muscular na limitação

ao exercício desses pacientes, principalmente devido à redução da capacidade oxidativa dos músculos periféricos <sup>13</sup>.

Em 1992, Killian e colaboradores <sup>20</sup> publicaram um estudo fundamental na pesquisa sobre a musculatura periférica em DPOC, sua disfunção e influência na intolerância ao exercício. Relataram que o desconforto em membros inferiores era um sintoma decisivo e limitante na realização de teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro nessa população.

A prevalência de atrofia muscular na DPOC varia entre 21 e 45%; essa doença quando somada à produção prejudicada de energia aumenta a suscetibilidade à fadiga. As mudanças morfológicas observadas nos pacientes incluem redução na proporção de fibras do tipo 1, redução na área seccional das fibras tipos 1 e 2, e conseqüente diminuição da área transversal da coxa. O metabolismo oxidativo reduzido se correlaciona significativamente com a capacidade de exercício, independentemente da função pulmonar. A dependência da atividade glicolítica para a produção de energia muscular resulta em rápido acúmulo de fosfato inorgânico e acidose muscular prematura devido à produção de lactado, eventos bioquímicos responsáveis pela inabilidade de sustentar contrações musculares repetidas e dar continuidade ao exercício. Tais observações na DPOC são indicativas que o tecido muscular é mal adaptado para o sustento da demanda mecânica e metabólica exigida em exercícios submáximos, como as atividades funcionais diárias, e fornecem



embasamento para a relação entre disfunção muscular e intolerância ao exercício na DPOC (Figura 5) <sup>20</sup>.

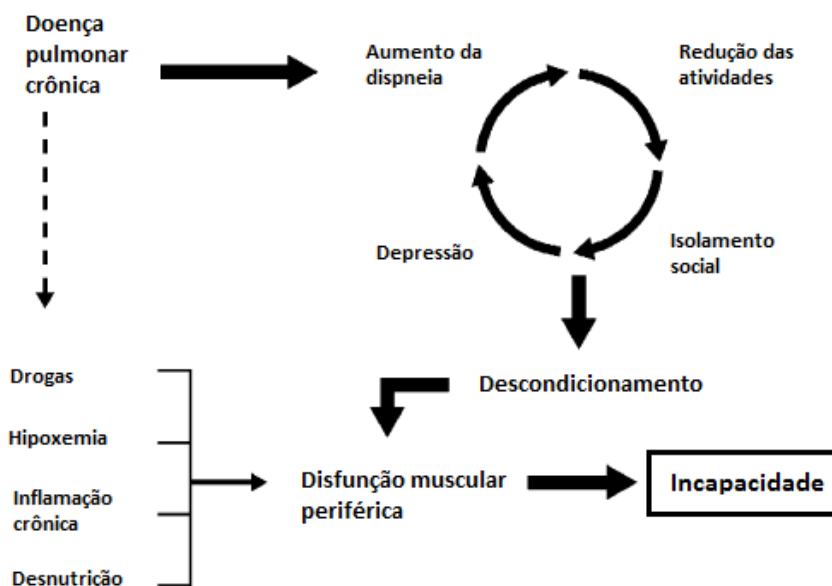


Figura 5. Relação entre doença pulmonar crônica, descondicionamento muscular e incapacidade. Adaptado de Debigaré, 2008. <sup>26</sup>

## 1.2 Treinamento Muscular Inspiratório

A reabilitação pulmonar é uma intervenção abrangente e multidisciplinar que objetiva reduzir sintomas, aumentar a funcionalidade e a qualidade de vida de pacientes com doença respiratória crônica. Ela é ponto chave no manejo da DPOC, visto que os outros tratamentos, com exceção da cessação do tabagismo e oxigenoterapia, são sintomáticos <sup>21, 22</sup>.

As atuais diretrizes da Iniciativa GOLD afirmam que todos os estádios da doença podem se beneficiar de programas de reabilitação. O componente considerado mais efetivo em tais programas é o treinamento da musculatura periférica (preferencialmente de membros inferiores), enquanto o papel do

treinamento muscular respiratório (TMI) permanece em discussão. As sociedades respiratórias europeia e americana sugerem que, embora os dados sejam inconclusivos, o TMI deve ser considerado como terapia adjunta na reabilitação pulmonar, principalmente em pacientes com suspeita ou comprovada fraqueza da musculatura inspiratória <sup>22,23</sup>.

Os músculos respiratórios, assim como os músculos esqueléticos, ao serem treinados resultam numa melhora significativa do desempenho muscular. Já foi demonstrado que pacientes com pressão inspiratória máxima (P<sub>I</sub>max) inferior a 60 cm H<sub>2</sub>O apresentam respostas acentuadas ao treinamento muscular inspiratório <sup>23,24</sup>.

Existe um debate quanto aos mecanismos responsáveis pelo aumento da força muscular após o TMI. Alguns autores argumentam que os músculos respiratórios dos pacientes com DPOC já são bem adaptados à carga ventilatória crônica e não desenvolvem nenhuma adaptação em resposta ao exercício. Contudo, um aumento substancial na proporção de fibras tipo 1 (38%) e no tamanho das fibras tipo 2 (21%) dos músculos intercostais externos foi observado após TMI. Essas mudanças estruturais presumivelmente representam efeitos adaptativos com remodelamento genuíno da musculatura inspiratória durante o seu treinamento <sup>25</sup>.

Os princípios do treinamento de força e resistência muscular, incluindo especificidade e intensidade, aplicam-se à musculatura respiratória. Especificidade significa que o efeito do treinamento é relacionado ao estímulo

oferecido ao músculo; isto é, treinamento de força (alta intensidade com baixo número de repetições) gera ganho de força muscular, e treinamento de resistência (baixa intensidade e grande número de repetições) leva ao ganho de resistência muscular. A metanálise mais atual, Gosselink (2011) <sup>26</sup>, onde foram avaliados 32 ensaios clínicos randomizados, mostra que o TMI aumentou tanto a força, quanto a resistência respiratória em pacientes com DPOC.

Para o estudo supracitado foram selecionados apenas pesquisas em que o TMI de força ou resistência muscular fosse realizado com carga  $\geq 30$  cmH<sub>2</sub>O. Foram avaliadas as características dos pacientes quanto à força inspiratória e VEF<sub>1</sub>, a carga de treinamento, sua modalidade (força, resistência e associação do TMI a exercícios gerais) e a duração do programa de treinamento. Os 32 ensaios clínicos somavam um total de 830 sujeitos (430 pacientes, 400 controles). Foram observados ganhos significativos na força muscular inspiratória, resistência inspiratória, capacidade de exercício, dispneia e qualidade de vida. Mudanças na capacidade máxima de exercício e capacidade de exercício resistido falharam em alcançar significância estatística. O treinamento de força inspiratória foi superior ao treinamento de resistência para o ganho de força muscular, *performance* no exercício e dispneia. Pacientes com fraqueza muscular (P<sub>I</sub>max  $\leq 60$  cmH<sub>2</sub>O) e baixo PaO<sub>2</sub> ou alto PaCO<sub>2</sub> mostraram melhores respostas ao TMI quanto à força muscular e capacidade de exercício do que os pacientes com força muscular preservada <sup>26</sup>.

### 1.3 Teste de Exercício cardiopulmonar

Ampla faixa de doenças, caracteristicamente as cardiorrespiratórias, apresenta a intolerância ao exercício como um aspecto clínico relevante, sendo esse um importante fator de deterioração da qualidade de vida e de elevada morbimortalidade. O exercício dinâmico, realizado por grandes grupos musculares e com deslocamento de massa corporal considerável, representa um desafio fisiológico aos sistemas respiratório e cardiovascular. Assim, avaliar as respostas metabólicas, ventilatórias, cardiovasculares, musculoesqueléticas e subjetivas durante o exercício dinâmico é de grande valor pelas informações diagnósticas e prognósticas que podem ser observadas <sup>27</sup>.

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) provê uma avaliação global integrada das respostas ao exercício, as quais não são adequadamente refletidas em avaliações isoladas dessas funções sistêmicas. Essa visão relativamente não invasiva da fisiologia dinâmica permite a avaliação das respostas submáximas e no pico do exercício, oferecendo informações importantes para a tomada de decisões clínicas. O TECP vem crescentemente sendo usado para um amplo espectro de aplicações clínicas; suas principais indicações são avaliação de tolerância ao exercício, avaliação de doenças cardiovasculares e de pacientes com sintomas/doenças respiratórias, avaliação pré-operatória, avaliação de deficiência e incapacidade e determinação de necessidade/prescrição de reabilitação cardiopulmonar <sup>28</sup>.

Os ergômetros comumente utilizados para o teste de exercício são a esteira e o cicloergômetro. As respostas esperadas no TECP podem ser obtidas em dois tipos de protocolos: o incremental, onde ocorre aumento progressivo da carga em períodos pré-determinados; ou de carga constante, onde a carga não varia e é mantida por tempo fixo pré-definido ou é sustentada até o limite da tolerância. A experiência indica o uso de incrementos de 10-15W/min para indivíduos sedentários, 20-25 até 30-35W/min para sujeitos treinados e 5W/min para idosos e pacientes. Tais taxas de incremento resultam em exames com duração ideal de 8 a 12 minutos. Nos protocolos de carga constante podem ser precisamente estabelecidas as demandas metabólicas para uma dada carga, o que possibilita a avaliação das respostas pré e pós-intervenções ou treinamentos para a dada carga, como por exemplo, modificações na capacidade de tolerar determinada intensidade de exercício <sup>27</sup>.

Diversas são as variáveis avaliadas no TECP. O consumo de oxigênio constitui o volume de oxigênio extraído do ar inspirado pela ventilação pulmonar em um determinado período de tempo; é calculado como a diferença entre o oxigênio inspirado e expirado e pode ser uma estimativa confiável da taxa periférica de troca de oxigênio. O consumo máximo de oxigênio reflete o limite superior do funcionamento aeróbio corporal e é o parâmetro mais usado para caracterizar a efetiva integração entre os sistemas nervoso central, cardiopulmonar e metabólico. Também é utilizado para caracterizar a capacidade funcional desde atletas de elite à pacientes com várias condições patofisiológicas, embora nesse segundo grupo, seja mais adequada a

informação obtida pelo consumo de oxigênio no pico do exercício devido à limitação dos pacientes em alcançar o consumo de oxigênio máximo ( $VO_2\text{max}$ )<sup>27, 29</sup>.

A hiperinsuflação pulmonar dinâmica é importante mecanismo de limitação ventilatória no exercício e testes incrementais limitados por sintomas em esteira ergométrica e cicloergômetro são frequentemente utilizados para sua determinação. Essa avaliação é imperiosa para o acompanhamento e monitoramento constante de pacientes com DPOC, porém, as rotinas convencionais da espirometria nem sempre detectam essa hiperinsuflação. Assim, a manobra de capacidade inspiratória é utilizada para avaliar a hiperinsuflação dinâmica induzida no exercício. Como a capacidade pulmonar total não se altera no exercício em pacientes com DPOC, mudanças na CI refletem as mudanças na capacidade residual funcional<sup>30</sup>. Estudos mostram que a fração inspiratória, que é a razão entre a CI e a CPT, seria melhor representação do volume disponível para inspiração do que a medida isolada da CI, já que reflete melhor a combinação deletéria do aprisionamento aéreo e da hiperinsuflação pulmonar. A fração inspiratória se mostrou importante fator prognóstico na DPOC moderada a severa<sup>31</sup>.

Outra importante variável, que complementa as medidas psicológicas e comportamentais da performance física, é a avaliação da percepção do esforço e dispneia durante o exercício<sup>32</sup>. Tais medidas permitem uma simulação da percepção do esforço do pacientes com doença pulmonar nas atividades de

vida diária. Embora o estímulo exato para a sensação de dispneia seja desconhecido, é possível medi-la através da aplicação de escalas categóricas visuais. A tarefa, ou seja, o trabalho desenvolvido, gera respostas fisiológicas e sensoriais. A Escala Modificada de Borg, visual e com categorias de 0 a 10, é o instrumento mais comumente utilizado para a classificação da severidade da dispneia durante o exercício. A intensidade da dispneia relatada possui boa reprodutibilidade e é sensível para a avaliação de intervenções agudas em pacientes com doença respiratória estável. A relação intensidade do exercício-dispneia parece ser a melhor representação do estímulo-resposta para a quantificação da dispneia durante o exercício <sup>33</sup>. Segundo Borg (1982), a percepção do esforço físico deriva de diversos sintomas que surgem a partir da ativação dos sistemas musculoesquelético, cardiovascular e respiratório, e também da sensação de dor. Escalas de percepção de esforço têm sido utilizadas em diversos estudos para quantificar sessões de treinamento e intensidade do exercício. Novamente, a escala modificada de Borg tornou-se método padrão para a avaliação da percepção de esforço em testes de exercício, treinamento e reabilitação <sup>34</sup>.

#### 1.4 Metaborreflexo Muscular Inspiratório

O aumento da pressão arterial e a redistribuição do débito cardíaco para a musculatura sob carga de trabalho no exercício são respostas simpáticas reflexas mediadas pelo sistema nervoso central. Este reflexo, o qual é ativado

durante a contração muscular por fatores locais, como a deformação das terminações nervosas, acúmulo de metabólitos produzidos no interstício, temperatura e distensão vascular, aumenta o fluxo simpático levando a uma poderosa resposta vasoconstritora, tanto da musculatura em exercício quanto na em repouso. Está bem estabelecido o papel das fibras nervosas aferentes tipo III e IV nessa resposta reflexa <sup>35</sup>.

O conceito atual traz que um fluxo sanguíneo inadequado, ou baixa oferta de oxigênio, nos músculos em contração leva a um aumento na concentração de metabólitos e à estimulação quimiossensitiva afente, através das fibras nervosas tipo IV. Os ajustes cardiovasculares resultantes (aumento da frequência cardíaca, pressão arterial, contratibilidade cardíaca, fração de ejeção, e vasoconstrição reflexa da vasculatura inativa) objetivam aumentar o fluxo sanguíneo para o músculo sob carga de trabalho. Assim como o músculo esquelético, o diafragma também é inervado pelos grupos III e IV de fibras nervosas aferentes e evidências crescentes mostram que o estímulo de tais fibras nervosas por contrações diafragmáticas exaustivas levam à mesma resposta simpaticamente mediada. Um aumento no disparo das fibras tipo IV quimiossensitivas do diafragma foi observado em ratos anestesiados, proporcional ao desenvolvimento de fadiga diafragmática, secundário à estimulação elétrica do nervo frênico <sup>36</sup>.

Em humanos, foi observado o aumento da atividade nervosa simpática muscular em membros inferiores em repouso; essa ocorre em resposta a



contrações diafragmáticas repetidas, induzidas por esforços ventilatórios voluntários contra uma resistência respiratória até o ponto de ocorrência de fadiga ventilatória. Somado a isso, foi observada queda tempo-dependente no fluxo sanguíneo dos membros em repouso, e aumento na sua resistência vascular periférica, quando níveis fatigantes de esforço inspiratório foram realizados. Tal mecanismo, em que o acúmulo de metabólitos musculares devido à fadiga diafragmática estimula fibras nervosas aferentes e leva à subsequente vasoconstrição simpática periférica acentuada, chama-se metaborreflexo muscular inspiratório <sup>35,37</sup>.

#### 1.4.1 Interações Cardiopulmonares

As comorbidades extrapulmonares influenciam de forma importante o prognóstico dos pacientes com DPOC; entre elas, as doenças cardiovasculares se destacam pelo grande impacto na sobrevivência dos pacientes <sup>9</sup>. A mortalidade por causas cardiovasculares é comum nessa população e varia de 12 a 37% das causas, de acordo com diversos trabalhos <sup>12</sup>. Embora as consequências cardiovasculares da DPOC sejam conhecidas há décadas, poucos estudos têm investigado o papel da função pulmonar anormal sobre a disfunção cardíaca na DPOC <sup>38</sup>.

A severidade da doença, de acordo com a classificação GOLD, foi associada a um menor tamanho das quatro câmaras cardíacas, e consequentemente do coração como um todo; sendo esse também associado à hiperinsuflação

pulmonar. Por sua vez, a hiperinsuflação associa-se a limitações ao exercício <sup>31</sup> e mortalidade <sup>39</sup>.

Sabe-se que a hiperinsuflação pulmonar rebaixa o diafragma, levando à sua disfunção, porém a sua influência sobre o tamanho do coração foi pouco estudado. Alguns estudos radiológicos mostraram que o tamanho do coração é menor em radiografias torácicas de pacientes com enfisema severo quando comparados à pacientes sem enfisema <sup>38</sup>.

O pulso de oxigênio é um método confiável e não invasivo utilizado para se estimar o volume sistólico e a função cardíaca. É calculado pela divisão do  $VO_2$  pela frequência cardíaca, assumindo-se que a diferença arteriovenosa de oxigênio é normal, o que parece ser o caso de pacientes com DPOC. Foi demonstrado por Vassaux et al que a hiperinsuflação pulmonar afetou o pulso de oxigênio durante teste de exercício cardiopulmonar. Observou-se associação entre a CI/CPT, um índice que avalia a hiperinsuflação pulmonar, com o pulso de oxigênio, tanto em repouso quanto no exercício. Quanto mais hiperinsuflados eram os pacientes, menor o pulso de oxigênio em um mesmo nível de carga do teste de exercício cardiopulmonar em comparação com os pacientes menos hiperinsuflados. Essas observações dão suporte ao conceito que a hiperinsuflação pulmonar deve executar um importante papel sobre a função cardíaca e também reduzir a performance no exercício em pacientes com DPOC grave. Além disso, a razão CI/CPT, tanto no repouso quanto no pico do exercício, associou-se às mudanças do pulso de oxigênio e desempenho do exercício, o que sugere que a hiperinsuflação em repouso é tão importante

quanto a dinâmica como preditor de desempenho no exercício em pacientes graves. Os sujeitos com  $CI/CPT \leq 25\%$  no repouso apresentaram menor pulso de oxigênio basal, aumento embotado nessa variável durante o TECP e diminuição na capacidade de exercício quanto à carga atingida e  $VO_2$  no pico do teste <sup>40</sup>.

Trabalho recente de Jørgensen *et al* <sup>41</sup> realizado com monitoramento hemodinâmico direto em pacientes com enfisema pulmonar severo que realizaram cirurgia de redução de volume pulmonar, comparados a sujeitos não-enfisematosos submetidos à lobectomia por carcinoma pulmonar, apresentou resultados que corroboram com os achados supracitados. A função ventricular esquerda pré-operatória mostrava-se diminuída no primeiro grupo através de baixos valores de índices cardíaco, de volume sistólico e de trabalho sistólico. Tais valores aumentaram, respectivamente, 40%, 34% e 55%, após a cirurgia. O principal achado do estudo foi que a cirurgia de redução de volume pulmonar aumentou o índice da área diastólica final, o que representa um aumento na pré-carga do ventrículo esquerdo. Quanto aos pacientes submetidos à lobectomia, nenhuma das variáveis hemodinâmicas ou de função ventricular esquerda se alterou após o procedimento. A pré-carga baixa do ventrículo esquerdo seria causada pela compressão externa devido aos pulmões hiperinsuflados.

O mesmo autor realizou outro estudo com uso de técnicas de ressonância magnética em 13 pacientes com DPOC, comparados a onze voluntários

saudáveis pareados por sexo, idade e IMC. Foi observada redução no volume diastólico final de ventrículo direito e esquerdo em repouso nos pacientes, sendo essa diminuição de pré-cargas também justificada pela hipovolemia intratorácica causada pelo alçaponamento aéreo <sup>42</sup>.

A hiperinsuflação pulmonar pode prejudicar a função cardíaca tanto pela diminuição de retorno do fluxo sanguíneo ao coração direito quanto pelo aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo devido ao aumento da pressão intratorácica. Ambos fatores parecem desempenhar importante papel no desenvolvimento da disfunção cardíaca na DPOC <sup>40</sup>.

## 2 JUSTIFICATIVA

A intolerância ao exercício físico, usualmente associada à dispneia, é a característica principal presente na DPOC. Tal fenômeno é resultante de uma complexa interação de fatores, como o aumento da demanda e limitação da capacidade ventilatória resultando em hiperinsuflação pulmonar dinâmica, suprimento energético inadequado aos músculos respiratórios e locomotores e disfunção da musculatura esquelética dos membros inferiores <sup>20, 43, 44</sup>. As controvérsias relativas à qual fator dominaria a cena da limitação ao exercício na DPOC são, ainda, complicadas pelos efeitos de eventuais comorbidades presentes individualmente e pela comparação inadvertida de pacientes, visto que diferentes mecanismos fisiopatológicos poderiam prevalecer em um dado momento da história natural da doença. Se, por um lado, a maior taxa de trabalho sustentável em pacientes com DPOC tem sido associada com o desenvolvimento de limitação ventilatória <sup>45</sup> e hiperinsuflação pulmonar dinâmica <sup>46</sup>, novas evidências têm surgido indicando o suprimento energético inadequado da musculatura locomotora como um mecanismo relevante na limitação ao exercício de pacientes com doença mais avançada <sup>47</sup>. Assim, uma interpretação aceitável para a limitação ao exercício na DPOC seria que os desarranjos da mecânica tóraco-pulmonar secundários à limitação do fluxo aéreo causariam consequências perceptivas (dispneia) e fisiopatológicas (hiperinsuflação pulmonar com conseqüente aumento do trabalho ventilatório) que poderiam modular a oferta energética para a musculatura periférica <sup>48</sup>.

Além das próprias alterações no sistema respiratório, a DPOC tem sido identificada como importante condição que resulta em comprometimento da musculatura esquelética. Somado às diversas alterações morfológicas na musculatura esquelética periférica, como atrofia e mudança na distribuição entre os tipos de fibras musculares, com predomínio de fibras musculares do tipo II, os pacientes com DPOC apresentam, ainda, importantes alterações na relação entre os capilares sanguíneos e o músculo esquelético, que limitam a difusão de oxigênio do sangue para o tecido muscular. Ocorrem, então, alterações intrínsecas do metabolismo muscular, que podem desencadear acidose e fadiga muscular precoce no exercício <sup>49</sup>. Por outro lado, a musculatura ventilatória enfrenta um desequilíbrio entre sua capacidade efetiva e a carga imposta a ser enfrentada. Nesse contexto, tem sido demonstrado um aumento no comando motor neurológico para o diafragma, que apresenta uma maior proporção de fibras do tipo I em relação às do tipo II, além de atrofia das fibras musculares tipo II <sup>50</sup>. Essas alterações da musculatura esquelética, aliadas ao aumento do trabalho ventilatório nesses pacientes, poderiam acentuar a competição já descrita em indivíduos saudáveis bem treinados pelo aporte sanguíneo entre a musculatura ventilatória e periférica, reduzindo o fluxo sanguíneo periférico <sup>35, 37, 51</sup>. Este mecanismo que pode ser explicado pelo aumento da ativação simpática que induz reflexamente o aumento da resistência vascular periférica <sup>35</sup>. Tais achados sugerem que o trabalho dos músculos inspiratórios são importantes determinantes da condutância vascular periférica e são consistentes com a ideia de que o metaborreflexo da

musculatura ventilatória aumenta a resposta simpática vasoconstritora periférica <sup>52</sup>.

Convém lembrar que o aumento do trabalho ventilatório durante o exercício dinâmico pode requerer 25% a 40% do consumo de oxigênio corporal em pacientes com DPOC <sup>53</sup>. Desta forma, parte substancial do débito seria redirecionado dos músculos periféricos para atender as necessidades metabólicas elevadas do diafragma e da musculatura acessória <sup>54</sup>. De fato, dados prévios indicam que tal processo de redirecionamento do fluxo sanguíneo poderia ser minimizado pela redução da carga de trabalho imposta à musculatura ventilatória, já que a redução do trabalho ventilatório diminuiria a competição entre a musculatura respiratória e apendicular, com consequente melhora do aporte periférico de oxigênio <sup>55, 56, 57</sup>. Achado semelhante também foi encontrado em pacientes com insuficiência cardíaca, seja reduzindo de forma aguda o trabalho da musculatura inspiratória <sup>58, 59</sup> seja com o treinamento da musculatura inspiratória<sup>60</sup> bem como em indivíduos saudáveis <sup>61, 62</sup>.

Embora os pacientes com DPOC apresentem peculiaridades específicas da musculatura ventilatória relacionados aos ajustes mecânicos ventilatórios, acredita-se que apresentem alterações musculares esqueléticas similares em muitos aspectos às ocorridas na insuficiência cardíaca <sup>63, 64</sup>. Desse modo, hipotetizamos que alguns dos benefícios clínicos demonstrados com protocolos de treinamento da musculatura inspiratória em pacientes com DPOC <sup>26</sup>, como aumento da tolerância ao exercício, redução da dispneia e melhora da

qualidade de vida, poderiam, em parte, estar relacionados com a atenuação do metaborreflexo da musculatura ventilatória.

Adicionalmente, especulamos que a intensidade da hiperinsuflação pulmonar poderia influenciar o fluxo sanguíneo muscular periférico através das interações cardiopulmonares anteriormente descritas. Assim, pretendemos investigar na avaliação basal dos pacientes incluídos no presente estudo a relação entre a intensidade da hiperinsuflação pulmonar e o fluxo sanguíneo muscular periférico no repouso e se teria algum efeito modulatório na indução do metaborreflexo da musculatura ventilatória.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar se o treinamento da musculatura inspiratória (TMI) influencia a dispneia, tolerância ao exercício e a intensidade do metaborreflexo ventilatório sobre os músculos esqueléticos periféricos em pacientes com DPOC.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar se o TMI traria benefícios clínicos em pacientes com DPOC, como aumento do tempo de tolerância ao exercício, redução da dispneia ao exercício e para atividades da vida diária, aumento da pressão respiratória máxima e melhora da qualidade de vida.
- b) Investigar se o TMI modifica a intensidade do metaborreflexo ventilatório sobre os músculos esqueléticos periféricos.
- c) Investigar se os eventuais benefícios clínicos encontrados têm relação com a possível atenuação do metaborreflexo da musculatura ventilatória (levando ao aumento do fluxo sanguíneo muscular periférico), redução da dispneia e/ou aumento da força da musculatura inspiratória após protocolo de TMI.
- d) Verificar a relação entre a intensidade da hiperinsuflação pulmonar com o fluxo sanguíneo periférico no repouso e após a indução de sobrecarga muscular inspiratória em pacientes com DPOC.

- e) Investigar se a intensidade do fluxo sanguíneo periférico basal e após indução de fadiga da musculatura inspiratória tem relação com a força muscular inspiratória.

#### 4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO

1. Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2006. <http://www.goldpoc.com.br/arquivos/GOLD-Report-Portugues.pdf>
2. Consenso brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2004; 30: s1-s5.
3. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
4. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-688.
5. Cosio Piqueras MG. Disease of the airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 41-49.
6. O'Donnell AS, Bourbeau J, Hernandez P, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Can Respir J* 2003; 10: 11A-65A.
7. Vermylen JH, Kalhan R. Revealing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease. *Transl Res* 2013; 162: 203-207.
8. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011; 139: 165-173.
9. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204-212.
10. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 454-475.
11. Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* 2013; 114: 1222-1234.
12. Makarevich AE, Lemiasheuskaya SS, Pochtavcev AJ, et al. The dynamics of respiratory muscle changes during the progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 381-394.
13. Gosselink, R, Troosters T, Decramer M. Exercise training in COPD patients: the basic questions. *Eur Respir J* 1997; 10: 2884-2891.
14. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax* 2014; 69: 731-739.
15. Casanova Macarioa C, García-Talavera I, Martínb Y, ET al. Atrapamiento aéreo en la epoc: el gran olvidado? La disnea em La EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 24-32.
16. Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respir Med* 2009; 103: 325-334.
17. Scuarcialupi ME, Cordoni PK, Squassoni SD, et al. Can bronchodilators improve exercise tolerance in COPD patients without dynamic hyperinflation? *J Bras Pneumol* 2014; 40: 111-118.

18. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, et al. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest* 2011; 141: 753-762.
19. Decramer, M. Response of the respiratory muscles to rehabilitation in COPD. *J Appl Physiol* 2009; 107: p. 971-976.
20. Debigaré R, Maltais F. The major limitation to exercise performance in COPD is lower limb muscle dysfunction. *J Appl Physiol* 2008; 105: 751-753.
21. Reardon J, Casaburi R, Morgan M, et al. Pulmonary rehabilitation for COPD. *Respir Med* 2005; 99: S19-S27.
22. Ambrosino N. The case for inspiratory muscle training in COPD. *Eur Respir Journal* 2011. 37(2): p. 233-235.
23. Ambrosino N. Developing concepts in the pulmonary rehabilitation of COPD. *Respir Med* 2008; 102: S17-S26.
24. Shahin B, Germain M, Kazem A, et al. Benefits of short inspiratory muscle training on exercise capacity, dyspnea, and inspiratory fraction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 423-427.
25. Crisafulli E, Costi S, Fabbri LM, et al. Respiratory muscles training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 19-25.
26. Gosselink R, Van den Heuvel SP, Segers J, et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 2011; 37: 416-425.
27. Neder JA, Nery LE. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *J Pneumol* 2002; 28:s166-s206.
28. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 211-277.
29. Day JR, Rossiter HB, Coats EM, et al. The maximally attainable VO<sub>2</sub> during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1901-1907.
30. Sclauser Pessoa IMB, Lorenzo VAP, Reis MAS, et al. Análise da hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HD) após atividade de vida diária em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev. bras. fisioter.* 2007; 11: 469-474.
31. Albuquerque AL, Nery LE, Villaça DS, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J* 2006; 28: 939-944.
32. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-381.
33. Mahler DA. The measurement of dyspnea during exercise in patients with lung disease. *Chest* 1992; 101: 242S-247S.
34. Zamunér AR, Camargo TM, Graetz JP, et al. Assessment of Subjective Perceived Exertion at the Anaerobic Threshold with the Borg CR-10 Scale. *J Sports Sci Med* 2011; 10: 130-136.
35. St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, et al. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol* 2000; 529: 493-504.

36. Sheel AW, Derchak PA, Pegelow DF, et al. Threshold effects of respiratory muscle work on limb vascular resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: 1732-1738.
37. Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, et al. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *J Physiol* 2001; 537: 277-289.
38. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138: 32-38.
39. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-597.
40. Vassaux C, Zeineldine S, Cortopassi F, et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1275-1282.
41. Jorgensen K, Houltz E, Westfelt U, et al. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest* 2003; 124: 1863-1870.
42. Jorgensen, K, Muller MF, Nel J, et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest* 2007; 131: 1050-1057.
43. Aliverti A, Macklem PT. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. *J Appl Physiol*; 2008; 105: 749-751.
44. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* 2008; 105: 753-755.
45. Neder JA, Jones PW, Nery LE, et al. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The power-duration relationship. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 497-504.
46. Puente-Maestu L, Garcia de Pedro J, Martínez-Abad Y, et al. Dyspnea, ventilatory pattern, and changes in dynamic hyperinflation related to the intensity of constant work rate exercise in COPD. *Chest* 2005; 128: 651-656.
47. Chiappa GR, Ferreira LF, Carrasosa C, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1341-1350
48. Neder JA. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles vs. lower limb muscle dysfunction vs. dynamic hyperinflation. Interpretation of exercise intolerance in COPD requires an integrated, multisystemic approach. *J Appl Physiol* 2008; 105: 758-759.
49. Nici L; Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-1413.

50. Gayan-Ramirez G, Roca J, Decramer M. Respiratory and skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir Mon* 2006; 38:201-223
51. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* 1997; 82:1573-1583.
52. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, et al. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol*, 2006; 151: 242-250.
53. Levison H, Cherniack RM. Ventilatory cost of exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1968; 25: 21-27.
54. Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001; 68: 229-239.
55. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 2008; 63: 910-915.
56. Chiappa GR, Queiroga F, Meda E, et al. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1004-1010.
57. Berton DC, Barbosa PT, Takara LS, et al. Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O<sub>2</sub> delivery and utilisation during exercise in COPD. *Thorax* 2010; 65: 588-593.
58. Mancini DL, Donchez L, Levine S. Acute unloading of the work of breathing extends exercise duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 590-596.
59. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Raj S, et al. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1804-1811.
60. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, 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: 1663-1671.
61. McConnell AK, Lomax M. The influence of inspiratory muscle work history and specific inspiratory muscle training upon human limb muscle fatigue. *J Physiol*, 2006; 577: 445-457.
62. Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, et al. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol* 2007; 84: 1019-1028.
63. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: two muscle diseases? *J Cardiopulm Rehabil* 2004; 24: 137-145.
64. Muthumala A. Chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: one problem, one solution? *Int J Cardiol* 2008; 125: 1-3.

5 ARTIGO 1

EFFECTS OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON EXERCISE CAPACITY  
AND INSPIRATORY MUSCLE METABOREFLEX IN COPD PATIENTS

Marina Axmann de Castro

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas,  
Escola de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

## Abstract

Inspiratory muscle training (IMT) used in isolation confer several clinical and physiologic benefits in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), however its routine use in pulmonary rehabilitation is still not recommended. We investigated in this randomized trial if IMT would improve exercise tolerance, and possible subjacent mechanisms: attenuation of inspiratory muscle metaboreflex (IMM), increase inspiratory muscle strength, and/or reduction in dyspnea.

Patients were randomized to IMT (30% of maximal inspiratory pressure; MIP) or SHAM (without resistance) intervention 30 min/day, 7 times/week, for 8 weeks using a pressure threshold device. High intensity constant load cardiopulmonary exercise test, IMM induction with calf blood flow (CBF) measurement by venous occlusion plethysmography, MIP and activity-related dyspnea were evaluated before and after training.

24 patients were enrolled, and 7 patients in IMT and 6 patients in SHAM group completed the study (66.8±9.1yr; FEV<sub>1</sub>= 37±13%pred; MIP=88±32cmH<sub>2</sub>O). When compared to SHAM, IMT significantly improved exercise tolerance ( $\Delta t_{lim}$ ; 15±65s vs 191±247s; p=0.05). MIP significantly improved from baseline with both interventions (~15cmH<sub>2</sub>O). There was no difference between interventions in the improvement of transitional dyspnea index (1.4±1.3 vs 2.0±2.2; p=0.57). No significant differences in CBF or calf



vascular resistance were found comparing interventions and moments (pre vs post training).

In conclusion, IMT with 30% of MIP during 8 weeks improved exercise tolerance greater than SHAM training. However, it seems that our SHAM arm provided appropriate training stimulus such that improvement in MIP were similar to IMT group. Accordingly, both groups improved activity-related dyspnea. Clinical benefits cannot be attributed to attenuation of IMM.

**Key Words:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Respiratory Muscles, Breathing Exercises, Regional Blood Flow.

## **Introduction**

Several patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) still remain breathless and presenting exercise intolerance despite medical therapy. In this context, pulmonary rehabilitation has been recognized to improve clinical outcomes (dyspnea, exercise capacity, and health related quality of life) through a comprehensive approach including several strategies <sup>1,2</sup>.

At present time, current evidence indicates that inspiratory muscle training (IMT) used in isolation does confer benefits across several outcome areas <sup>3</sup>, however its routine use as an essential component of pulmonary rehabilitation is still not recommended <sup>1,2</sup>.

Respiratory muscle fatigue is not usually detected after exercise in COPD patients. Studies using phrenic nerve twitches showed a significant force reserve in the inspiratory muscles after exhaustive exercise in these patients <sup>4,5</sup>. However, a number of observations may provide indirect evidence that respiratory muscle “dysfunction” may occur during exercise.

First, it was demonstrated in healthy individuals that fatiguing contractions of the inspiratory muscles and the consequent accumulation of metabolic products activate type IV phrenic afferents, resulting in pronounced increase in sympathetic vasoconstrictor activity. This mechanism, named inspiratory muscle metaboreflex (IMM), is thought to be particularly important during sustained heavy intensity exercise in healthy humans, where it modulates the competition for blood flow between the respiratory and working

locomotor muscles <sup>6,7,8,9</sup>. In COPD patients, the rise in ventilatory work during dynamic exercise can require 25-40% of oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ) <sup>10</sup>. Therefore, a substantial part of cardiac output would be redirected from peripheral muscles in order to attend to an elevated metabolic demand from inspiratory muscles <sup>11</sup>. Indeed, we previously have shown that noninvasive ventilation (supposedly reducing the workload imposed on inspiratory muscles) improved exercise tolerance and peripheral oxygen supply in patients with COPD <sup>12</sup>. Similar findings have also been found in patients with heart failure, either by NIV <sup>13</sup> or IMT <sup>14</sup>.

Second, slowing of the maximal relaxation rate of esophageal (pleural) sniff pressure (reflecting inspiratory muscle fatigue) <sup>15</sup> was observed in COPD patients walking to exhaustion <sup>16</sup> that was attenuated with pressure support ventilation <sup>17</sup>. Since changes in twitch diaphragmatic pressure was not observed, these observations may signal the occurrence of inspiratory accessory muscle fatigue.

Third, the inspiratory muscles are centrally related to the pathophysiology of exertional dyspnea in COPD. Tidal pleural pressure represents a large fraction of the maximal pressure generation capacity <sup>18</sup>. Consequently, a higher central motor command output is required to maintain adequate force generation.

Therefore, IMT mechanistically make sense in COPD patients through potential improvement in IMM <sup>12-14</sup>, increase in (accessory) inspiratory muscle

resistance to fatigue <sup>16,17</sup> , and/or reduce respiratory neural drive leading to less dyspnea <sup>19</sup>.

We aimed evaluate if IMT would improve exercise tolerance in COPD patients, and investigate the possible subjacent mechanisms: attenuation of IMM, increase in inspiratory muscle strength, and/or reduction in dyspnea. Secondly, we evaluated if IMT would have beneficial effects on lung hyperinflation and health related quality of life (HRQL).

## **Methods**

### *Subjects*

Patients with spirometric evidence of significant chronic air-flow limitation (forced expiratory volume in one second (FEV1) <70% predicted, FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity (FVC) <0.7) according to the criteria of *Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD* <sup>20</sup>, presenting with a long history of smoking (>20pack-years) were invited to participate from our tertiary clinic care center. They were receiving continuously formoterol/budesonide (12/400 µg) twice day (dry powder inhaler), short-acting bronchodilators as rescue medications, and did not participate in pulmonary rehabilitation in the last 24 months. Main exclusion criteria were: exacerbation of COPD in the previous 3 months or during the study, cardiac disease (acute coronary syndrome in previous 3 months or cardiac ejection

fraction <50%), long term oxygen therapy or arterial oxygen saturation <90% at rest, neuromuscular disease, peripheral arterial disease, cancer, and patients who were physically unable to move.

### *Study design*

The present randomized, single-blind (blinded outcome collectors) sham-controlled parallel study had local university/hospital research ethics approval (CEP HCPA N° 194.217) and was registered in ClinicalTrials.gov (NCT 01945398).

Randomization was performed as a randomized block in a randomization plan online generation.

Subjects gave written informed consent before any study procedure. Patients' prescribed treatment was maintained at stable doses throughout the study. Resting lung function tests and incremental cardiopulmonary exercise test (incCPET) were performed only at baseline. All other evaluations were performed before and 8 weeks after starting the training period. Maximal static inspiratory pressure (MIP) were also measured weekly during the study to adjust IMT load.

### *Study Procedures*

#### *Intervention*

Patients in IMT group received IMT for 30 min, 7 times/week, for 8 weeks using Inspiratory Muscle Trainer device Power-breath Light or Medium Resistance™ (HaB International Ltd., Southam, UK). During training, patients were instructed to maintain diaphragmatic breathing, with a breathing rate at 15 to 20 breaths/min using interval training techniques. Inspiratory load was set at 30% of MIP, and weekly training loads were adjusted to maintain 30% of the MIP. Each week, six training sessions were performed at home and one training session was supervised at study center to check whether training was performed correctly.

In them SHAM group, patients were submitted to intervention with the same equipment and protocol as the IMT group, however without a resistance generating spring.

#### *Maximal static inspiratory pressure*

The MIP was obtained with a pressure transducer (MVD-500 V.1.1™, Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil) and was determined in deep inspiration from residual volume against an occluded airway with a minor air leak (2 mm). The highest pressure (peak) of five measurements was used for analysis (at least three reproducible, i.e. <10% variation, otherwise more maneuvers were performed) <sup>21</sup>.

### *Resting lung function tests*

Spirometric tests were performed using a calibrated pneumotachograph (Eric Jaeger™, GmbH, Würzburg, Germany). FVC (L), FEV<sub>1</sub> (L) and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio were measured before and 15 min after inhalation of salbutamol 400 µg via metered-dose inhaler. Constant volume whole body plethysmography and single breathe lung diffusion capacity for carbon monoxide (D<sub>L</sub>CO) were performed using an automated testing equipment (model Eric Jaeger™, GmbH). Lung volumes measurements include total lung capacity (TLC), functional residual capacity (FRC) and residual volume (RV). Recommended standards and reference values were based on previous publications <sup>22, 23, 24</sup>.

### *Cardiopulmonary exercise testing*

Maximal incCPET was performed on an electrically braked cycle ergometer (ER-900™, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany) with minute increments of 5-10 W. Subjects were instructed to maintain a pedaling frequency of 60 revolutions per minute (rpm). During the test, gas exchange variables were measured breath-by-breath by a previously validated system (Oxycon Pro™, Jaeger). Heart rate (HR) was determined from a 12-lead electrocardiogram. Pulse oximetry and perception of dyspnea (by Borg scores) was measured at regular intervals.

High intensity constant-load exercise testing (ctCPET) was performed on the same cycle ergometer and metabolic cart system. Patients exercised at a work rate of 75% of the individual peak work rate obtained from incCPET. The test was terminated when patients indicated that they were exhausted and/or were unable to maintain a pedaling frequency >40 rpm for 20s. This time was recorded as cycle exercise tolerance (Tlim). Dyspnea Borg scores and serial measurements of inspiratory capacity (IC) were performed before and during exercise at 2 min intervals. Results were compared at peak and at longer exercise time points common to both ctCPET performed before and after training (isotime).

#### *Activity-related dyspnea*

A single investigator, who was blinded to the treatment received by the patient, applied the Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transitional Dyspnea Index (TDI) questionnaires <sup>20</sup>. The BDI score ranges from 0 (very severe impairment) to 4 (no impairment) for each domain (functional impairment, magnitude of task, and magnitude of effort), and are summed to determine the BDI total score (0-12). The TDI score ranges from -3 (major deterioration) to +3 (major improvement) for each domain. The sum of all domains yields the TDI total score (-9 to +9) <sup>25</sup>.



### *Health related Quality of life assessment*

The St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) measures disease-specific HRQL, and a local language validated version was used <sup>26</sup>. The answers to its 50 items can be grouped into an overall score and 3 subscores for symptoms, activity, and impact. The results are expressed as percentages, 0% being the best possible score and 100% the worst. The self-report questionnaires were completed with supervision by a research assistant.

### *Inspiratory muscle metaboreflex protocol*

To induce IMM, patients used a nose clip and breathed continuously into a 2-way Lloyd valve (Warren E. Collins, Inc., Braintree, Massachusetts, USA) with low resistance connected to a POWERbreathe™ Inspiratory Muscle Trainer (Southam, UK) with inspiratory pressure set at 60% of MIP. During the protocol, subjects maintained a breathing frequency (fb) of 15 breaths/min<sup>-1</sup> and duty cycle (inspiratory time/total respiratory cycle) of 0.3, oriented by a researcher using a metronome. After a resting phase of 3 minutes, individuals started breathing against the pre-defined inspiratory resistance until exhaustion <sup>27</sup>. The objective of this protocol is increase the inspiratory muscle work until fatigue to induce a sympathetically mediated reflex. Therefore, systemic blood pressure (BP), heart rate (HR) and calf blood flow CBF (see below) were measured at the end of resting phase, in the first 2 minutes of breathing against inspiratory pressure and at interruption of the protocol. Mean arterial blood pressure (MAP) was measured on the nondominant arm with an automated

sphygmomanometer (Dinamap 1846 SX/P, Critikon, Tampa, Florida), at 1-min intervals. Mean arterial blood pressure (MAP) was measured on the nondominant arm with an automated sphygmomanometer (Dinamap 1846 SX/P, Critikon, Tampa, Florida), at 1-min intervals. End-tidal partial pressure of carbon dioxide (PETCO<sub>2</sub>) and periferic oxygenation (SpO<sub>2</sub>) were also measured at baseline and end of the protocol to control for potential confounder of the response.

#### *Calf blood flow measurement*

Calf blood flow (CBF) was measured by venous occlusion plethysmography (Hokanson™, TL-400, Bellevue, WA, USA) as previously described<sup>25, 28</sup>. Briefly, the limb was positioned above heart level and was supported in the thigh and ankle to ensure proper venous drainage. A strain gauge was positioned on the right calf at the point of maximum circumference. During the entire protocol, a BP cuff on the thigh was alternately inflated to 60 mmHg and deflated in 10-s cycles. Additionally, another cuff was placed on the ankle and inflated to suprasystolic levels (240 mm Hg) to occlude foot circulation. CBF (mL/100 mL/min) was determined manually on the basis of a minimum of three separate readings. Calf vascular resistance (CVR) was calculated as mean BP/CBF.

### *Statistical analysis*

Unpaired t test and Fisher's Exact test was used for group comparison at baseline. Responses at different time (pre and post intervention) and moments during evaluations (when appropriate, e.g., rest, isotime and peak exercise) comparing interventions were evaluated with generalized estimating equation (GEE). PETCO<sub>2</sub> and SpO<sub>2</sub> before and at the end of IMM protocol were compared with paired t test. Spearman's rank correlation coefficients assessed linear association.

A probability value of <0.05 was considered to be significant. Statistical analysis was completed with a commercial software package (SPSS; PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago, USA).

### **Results**

From 597 patients screened from an outpatient care clinic, 24 signed the informed consent and were randomized, of them 13 (54%) completed the study (7 in IMT and 6 in SHAM group) (Figure 1). The baseline characteristics of the studied patients are shown in Table 1.

IMT significantly improved Tlim compared to SHAM (Figure 2). Surprisingly, exercise dyspnea improved only after SHAM intervention compared to baseline (p=0.02), without significant difference between groups comparing change from baseline (Figure 3). Similarly, there was no difference

between IMT versus SHAM in the improvement of activity-related dyspnea measured by TDI ( $1.4 \pm 1.3$  vs  $2.0 \pm 2.2$ ;  $p=0.57$ ).

Lung hyperinflation at rest or during exercise (Figure 4) and HRQL (Table 2) were not different comparing interventions and moments (pre vs post intervention). On the other hand, MIP significantly improved from baseline with both interventions, without difference between them (Figure 5). In IMT group, improvement in Tlim and MIP were not associated ( $p=0.15$ ).

Figure 6 presents the mean physiological responses (CBF, CVR, and mean BP) during IMM protocol. No significant differences in CBF or CVR were found comparing interventions and moments.  $PETCO_2$  and  $SpO_2$  were not different at baseline and at end of the IMM protocol ( $p>0.05$ ) in both evaluations.

Peak exercise ventilatory patterns during ctCPET and its changes from baseline between interventions are present in Table 3 and were not statistically significant different ( $p>0.05$ ).

## **Discussion**

The present study shows that home-based IMT with a pressure threshold device set at 30% of MIP leads to a substantial mean improvement in exercise tolerance measured by ctCPET of 191s (above the  $105 \pm 29s$  or  $33 \pm 30\%$  change suggested as the minimal clinically important difference (MCID) for this

test) and significantly greater when compared to SHAM training. However, this clinical benefit could not be satisfactorily explained by any of the hypothesized physiological mechanisms since: 1) CBF and CVR during IMM protocol were not modified after IMT; 2) MIP increased by the same extent with both interventions (~15cmH<sub>2</sub>O); and 3) exertional dyspnea and activity related dyspnea improved similarly with both interventions.

Thus, first of all we must consider that our SHAM intervention had an unexpected training stimulus enough to induce a physiologic response on inspiratory muscles. We are not sure why it happened, since the load used was similar (or lower) than that previously used in studies which did not find such improvement in MIP<sup>31, 32</sup>. We speculate that it could result from several reasons: improved daily life physical activity (due to motivational stimulus from study participation) leading to a whole body reconditioning that can improve MIP<sup>33, 34</sup> (despite all patients were formally instructed to do not change their regular habits); small effects in MIP observed with SHAM training<sup>31</sup>; some patients in SHAM group may have performed a kind of respiratory muscle endurance training in non-supervised home training sessions<sup>34, 35, 36</sup>.

Nevertheless, our two interventional arms allow us to infer some considerations. Both interventions were able to increase inspiratory muscle strength and reduce dyspnea, confirming previous belief that when the stimulus or load placed on the respiratory muscles during training is sufficient to augment inspiratory muscle strength, there is an associated decrease in

dyspnea <sup>1</sup>. Furthermore, it should be registered that both groups improved TDI scores greater than 1 unit, i.e., above the MCID for this measure <sup>25</sup>. Therefore, the improvement in exercise tolerance observed with our so called IMT arm could not be attributed to improvement in inspiratory muscle strength or dyspnea.

On the other hand, none intervention had significant effects on CBF or CVR during IMM protocol induction. Thus, the effect of improving limb blood flow under inspiratory loading observed after inspiratory muscle training in patients with heart failure <sup>14</sup> was not found in COPD patients. We must acknowledge that different from that study the majority of our patients did not present inspiratory muscle weakness.

We speculate, therefore, if a change in breathing pattern could be responsible for the improved exercise tolerance observed after our IMT intervention. Threshold loading enhances the velocity of inspiratory muscle contraction, which appears favorable by shortening inspiratory time, thus allowing more time for exhalation and lung emptying <sup>1</sup>. Interventions that increase expiratory time in patients with advanced COPD with severe expiratory airflow limitation would potentially result in exercise capacity improvement <sup>18</sup>. We did not observe any difference in peak exercise breathing pattern after the interventions and, therefore, this hypothesis requires further investigation with a greater number of patients.

Contrary to previous work <sup>37</sup>, our data did not show any effects of interventions on lung hyperinflation at rest or during exercise. Actually, that study seems to demonstrate difference in dynamic hyperinflation between IMT and control group probably because the control group worsened lung hyperinflation at the final evaluation of the study.

The small sample size resulting from the high withdrawal rate (~50%) could underpower some of our analysis, but this is a constant in IMT studies. For example, in a previous systematic review <sup>3</sup> the sample size of included studies ranged from 11 to 67 patients, and more than half of these works studied less than 30 patients.

## CONCLUSIONS

The present study showed that IMT with 30% of MIP using a pressure threshold device improved exercise tolerance during high-intensity cycling exercise compared to an intervention using the same device without load in patients with moderate to severe COPD. Both interventions improved MIP and dyspnea. None of them modified CBF during IMM protocol, lung hyperinflation at rest or during exercise, neither translated in HRQL improvement. Clinical benefits cannot be attributed to attenuation of IMM.

## REFERENCES

1. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007; 131(5 Suppl): 4S-42S.
2. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007; 131(5 Suppl): 4S-42S.
3. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence?. *Eur Respir J*. 2011; 37(2): 416-425.
4. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, ET al. Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 118-123.
5. Polkey MI, Kyroussis D, Keilty SE, et al. Exhaustive treadmill exercise does not reduce twitch transdiaphragmatic pressure in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 959-964.
6. Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, et al. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol (Lond)*. 2000; 529: 493-504.
7. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol*. 1997; 82: 1573-1583
8. Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, et al. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans *J. Physiol* 2001; 537: 277 - 289.
9. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, et al. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006; 151: 242-250.
10. Evison H, Cherniack RM. Ventilatory cost of exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1968; 25: 21-27.
11. Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001; 68: 229-239.
12. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 2008; 63(10): 910-915.
13. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. 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(6): H2465-H2472.
14. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, 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(17): 1663-1671.
  15. Koulouris N, Vianna LG, Mulvey DA, et al. Maximal relaxation rates of esophageal, nose, and mouth pressures during a sniff reflect inspiratory muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(5): 1213-1217.
  16. Kyroussis D, Johnson LC, Hamnegard CH, et al. Inspiratory muscle maximum relaxation rate measured from submaximal sniff nasal pressure in patients with severe COPD. *Thorax* 2002; 57(3): 254-257.
  17. Polkey MI, Kyroussis D, Mills GH, et al. Inspiratory pressure support reduces slowing of inspiratory muscle relaxation rate during exhaustive treadmill walking in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 1146-1150.
  18. Laveneziana DE, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014; 35(1): 51-69.
  19. Langer D, Ciavaglia D, Webb K, et al. Inspiratory muscle training reduces respiratory neural drive (RND) during exercise in patients with COPD. *Eur Respir Soc Annual Meeting*, 2014. Munich, Germany.
  20. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-365.
  21. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(4): 518-624.
  22. Pereira ACA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 397-406.
  23. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, et al. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 703-717.
  24. Neder JA, Andreoni S, Peres C, et al. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 729-737.
  25. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008; 31(2): 416-469.

26. Souza TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol* 2000; 26: 119-128.
27. 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. *JACC* 2008; 51(17): 1663-1671.
28. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, et al. Attenuation of Muscle Metaboreflex in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40(1):9-14.
29. Casaburi R. Factors determining constant work rate exercise tolerance in COPD and their role in dictating the minimal clinically important difference in response to interventions. *COPD.* 2005; 2(1): 131-136.
30. Puente-Maestu L, Villar F, de Miguel J, et al. Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J.* 2009; 34(2): 340-345.
31. Hill K, Jenkins SC, Philippe DL, et al. High-intensity inspiratory muscle training in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 1119-1128.
32. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(11): 1491-1497.
33. Berry MJ, Adair NE, Sevensky KS, et al. Inspiratory muscle training and whole-body reconditioning in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1812-1816.
34. Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, et al. Effect of respiratory muscle endurance training in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Chest* 2005; 128: 1216-1224.
35. Scherer TA, Spengler CM, Owassapian D, et al. Respiratory muscle endurance training in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity, dyspnea, and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1709-1714.
36. Koppers RJ, Vos PJ, Boot CR, et al. Exercise performance improves in patients with COPD due to respiratory muscle endurance training. *Chest* 2006; 129: 886-892.
37. Petrovic M, Reiter M, Zipko H, et al. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 797-805.

Table 1. Baseline characteristics of studied patients.

Variables	IMT	SHAM
<b>Subjects n</b>	7	6
<b>Demographics/Anthropometrics</b>		
Female sex, n° (%)	4 ( 57%)	5 (83%)
Age, years	65.3 ± 9.7	66.3 ± 9.2
Weight, Kg	66.1 ± 11.9	61.8 ± 15.7
Height, cm	159.6 ± 9.2	159.2 ± 7.6
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	25.8 ± 2.6	24.5 ± 5.0
BDI	6.7 ± 1.6	6.0 ± 2.3
<b>Resting Lung Function</b>		
FEV <sub>1</sub> , L (%pred)	0.80 ± 0.15 (37 ± 16)	0.88 ± 0.40 (36 ± 10)
FEV <sub>1</sub> post BD, L (%pred)	0.87* ± 0.18 (41 ± 17)	0.97* ± 0.49 (39 ± 13)
FVC, L (%pred)	1.86 ± 0.37 (58 ± 9)	1.86 ± 0.53 (63 ± 11)
FVC post BD, L (% pred)	2.01 ± 0.30 (61 ± 12)	2.05 ± 0.63 (67 ± 14)
FEV <sub>1</sub> / FVC, %	43 ± 1	46 ± 1
FEV <sub>1</sub> / FVC post BD, %	43 ± 1	45 ± 1
TLC, L (%pred)	7.67* ± 1.71 (144* ± 9)	6.36* ± 0.74 (140* ± 29)
FRC, L (% pred)	6.11* ± 1.69 (193 ± 33)	5.00* ± 0.94 (170 ± 38)
RV, L (% pred)	5.53 ± 1.40 (295 ± 41)	4.25 ± 0.94 (272 ± 94)
D <sub>L</sub> CO, mL/min/mmHg (% pred)	6.94 ± 2.74 (28* ± 10)	5.13 ± 0.97 (22* ± 4)
IC rest, L (%pred)	1.88 ± 0.64 (77 ± 21)	1.82 ± 0.35 (85 ± 15)
IC rest/TLC, %	27 ± 1	27 ± 1
MIP, cmH <sub>2</sub> O (%pred)	71 ± 32 (109 ± 31)	65 ± 29 (96 ± 37)
<b>Maximal exercise</b>		
VO <sub>2</sub> , mL/ min	971 ± 184	771 ± 284
VO <sub>2</sub> , %pred	77 ± 20	67 ± 23
VE, L/min	29 ± 8	28 ± 12
VE/MVV	0.81 ± 0.13	0.67 ± 0.18
RR breaths/min	27 ± 4	27 ± 5
VT, L	1.09 ± 0.21	1.06 ± 0.36
HR, %pred	78 ± 6	74 ± 9
Dyspnea Borg score	9.0 (0.0; 9.0)	8.0 (4.0; 10.0)
Leg effort Borg score	9.0 (4.0; 9.0)	10.0 (7.0; 10.0)
IC, L (peak)	1.45 ± 0.31	1.54 ± 0.54

Data are presented as mean ± SD or median (range), unless otherwise stated, \*p< 0.05. F: female; BMI: body mass index; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; FRC: functional residual capacity; RV: residual volume; IC: inspiratory capacity; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; MIP: mean arterial pressure; VO<sub>2</sub>: oxygen uptake; VE: minute ventilation; MVV: maximal voluntary ventilation; RR: respiratory rate; VT: tidal volume; HR: heart rate.

Table 2. Health related quality of life before and after interventions.

Variables	IMT		SHAM	
	PRE	POST	PRE	POST
SGRQ total	44.8 ± 13.3	49.0 ± 17.7	47.2 ± 6.0	47.4 ± 13.7
SGRQ symptoms	51.3 ± 12.2	50.74 ± 12.2	47.5 ± 10.3	46.4 ± 14.9
SGRQ activity	62.3 ± 12.2	64.1 ± 16.9	61.5 ± 9.1	67.9 ± 12.0
SGRQ impacts	32.7 ± 18.5	39.9 ± 21.6	38.9 ± 10.3	35.9 ± 15.6

Data are presented as mean±SD. Health related quality of life assessed by Saint Georg Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score and components. p> 0.05.

Table 3. Ventilatory responses and breathing pattern at peak constant load cardiopulmonary exercise tests pre and post interventions.

Variables	IMT		SHAM	
	PRE	POST	PRE	POST
VE, L/min	32 ± 8	32 ± 8	28 ± 9	29 ± 11
V <sub>T</sub> , L	1.251 ± 0.416	1.211 ± 0.309	1.107 ± 0.286	1.095 ± 0.379
RR, breaths/min	27 ± 7	27 ± 4	26 ± 5	27 ± 5
RR/V <sub>T</sub> , br/min/L	24.4 ± 11.0	23.8 ± 7.9	24.8 ± 10.3	27.1 ± 10.8
T <sub>i</sub> , s	0.87 ± 0.28	0.83 ± 0.14	0.98 ± 0.21	0.89 ± 0.19
T <sub>e</sub> , s	1.55 ± 0.57	1.49 ± 0.37	1.48 ± 0.46	1.40 ± 0.33
T <sub>i</sub> /tTOT	0.36 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.41 ± 0.08	0.39 ± 0.08

Data are presented as mean±SD.

Definition of abbreviations: IMT: inspiratory muscle training; VE: minute ventilation; V<sub>T</sub>: Tidal volume; RR: respiratory rate; T<sub>i</sub>: inspiratory time; T<sub>e</sub>: expiratory time; T<sub>i</sub>/tTOT: inspiratory time/total respiratory time.

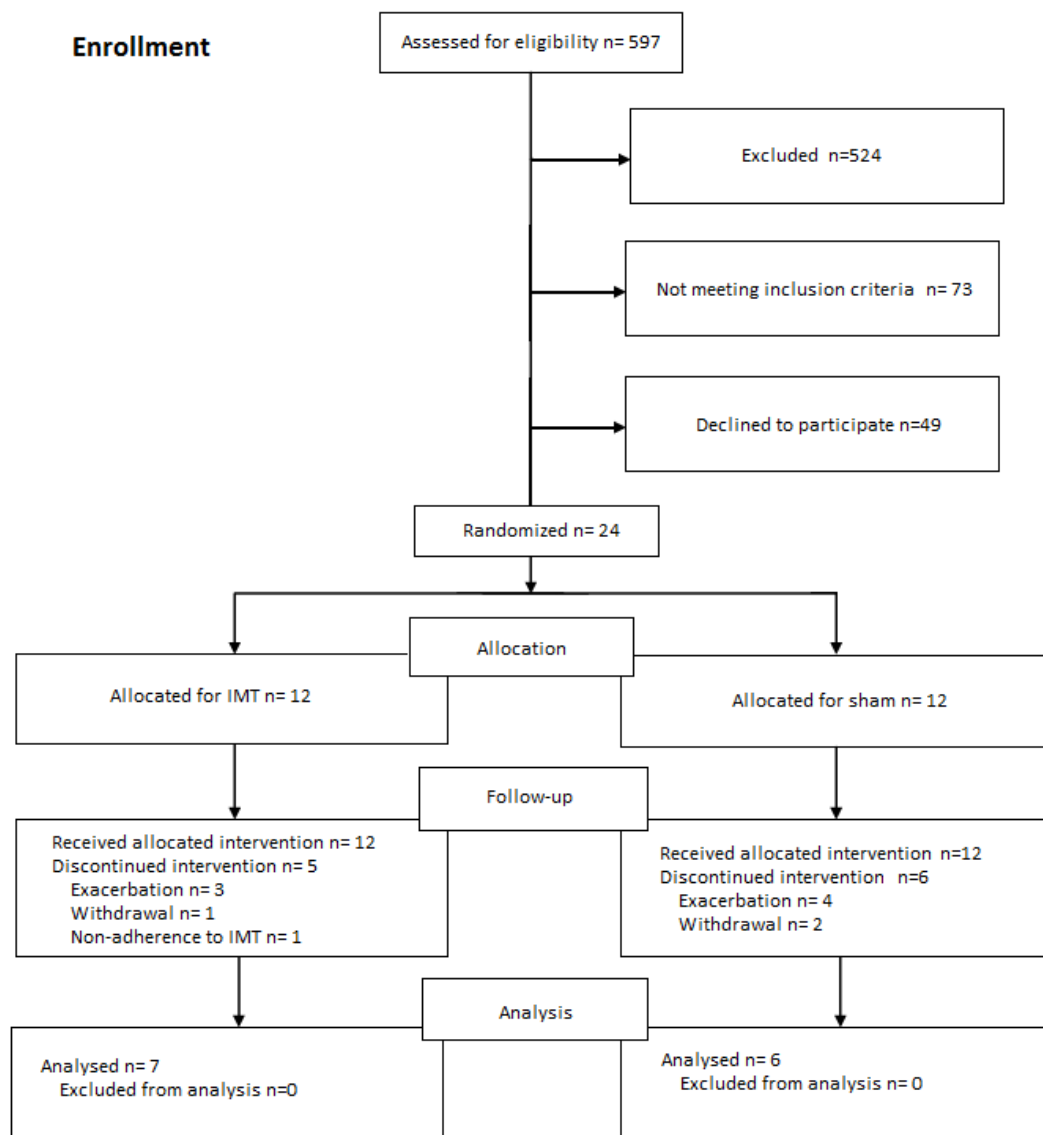


Figure 1. Flowchart of studied patients.

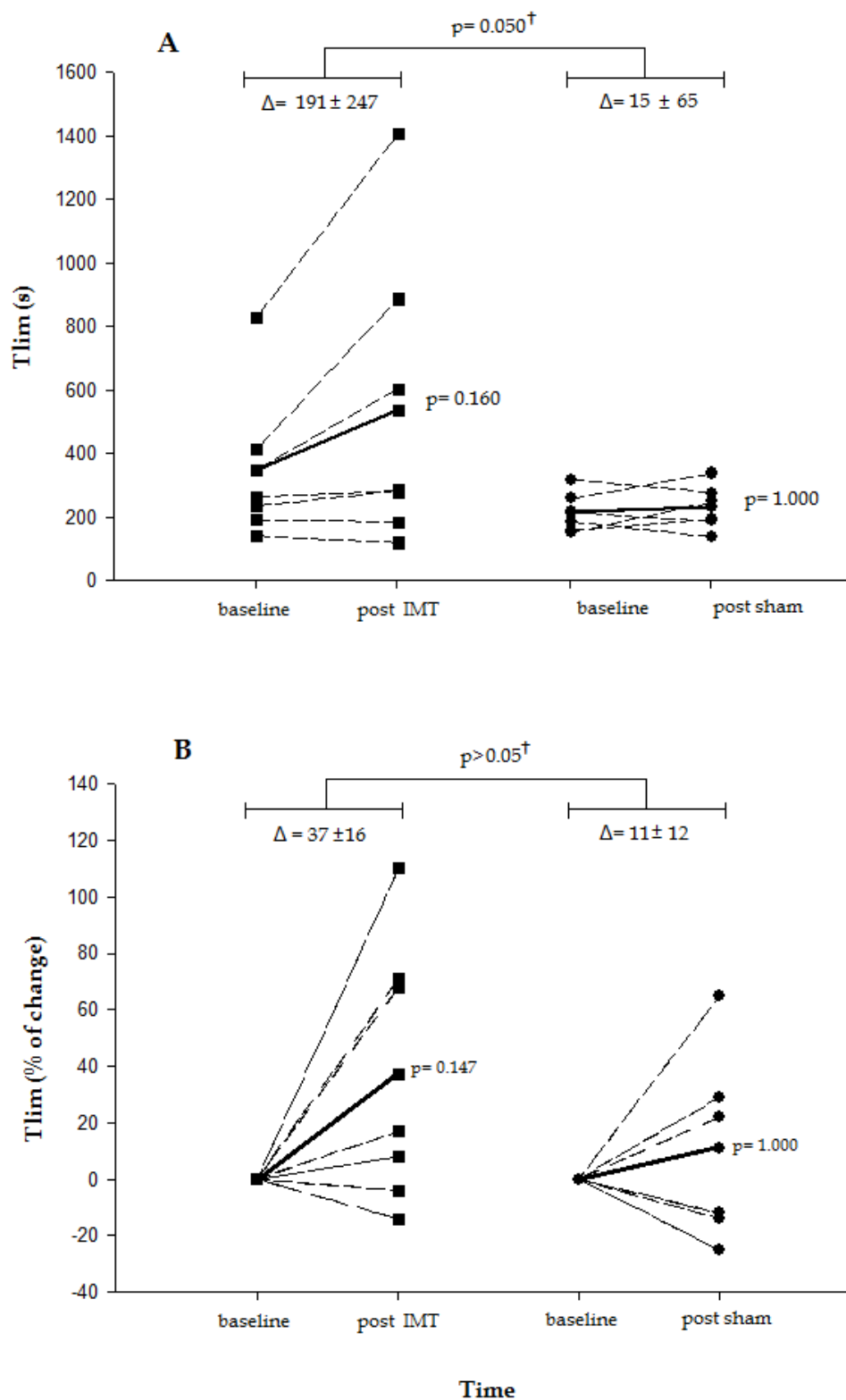


Figure 2. Individual (dashed lines) and mean (solid lines) exercise tolerance (Tlim) values in seconds (A) and percent of change (B) from baseline after inspiratory muscle training (IMT) and sham interventions. † between treatments comparison.

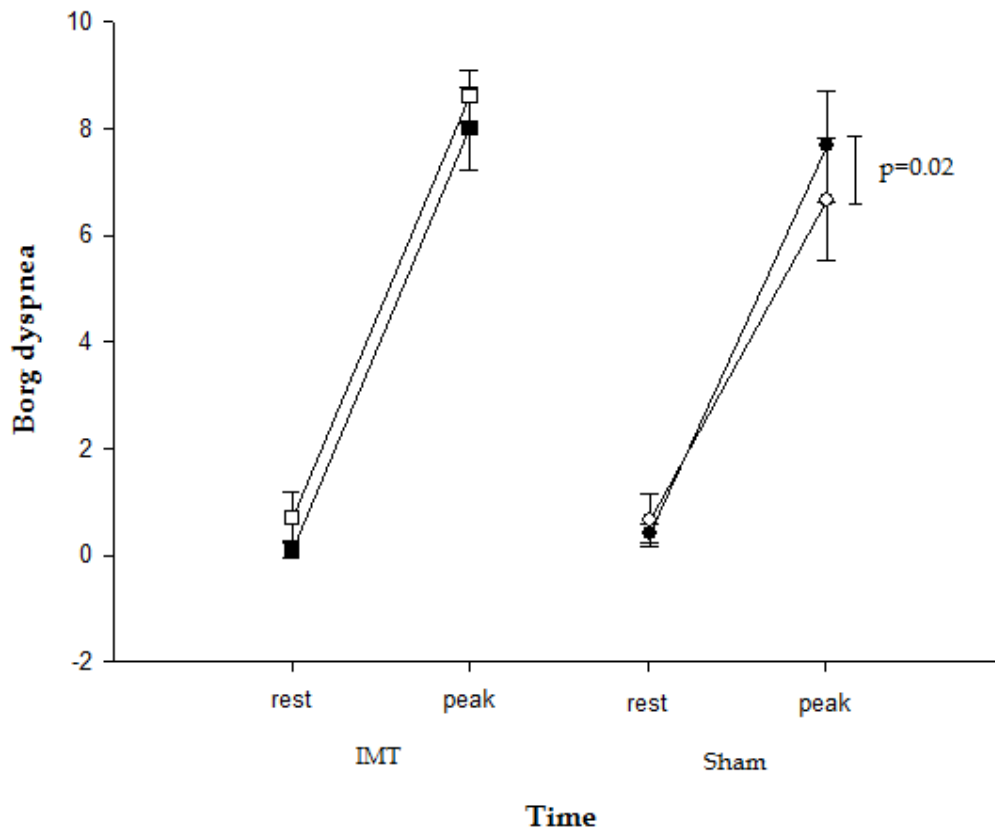


Figure 3. Borg dyspnea scale for inspiratory muscle training (IMT) and sham groups at rest and peak of constant cardiopulmonary exercise before (filled symbols) and after intervention (open symbols). Values are presented as means  $\pm$  SE. Peak exercise dyspnea was lower after sham intervention.



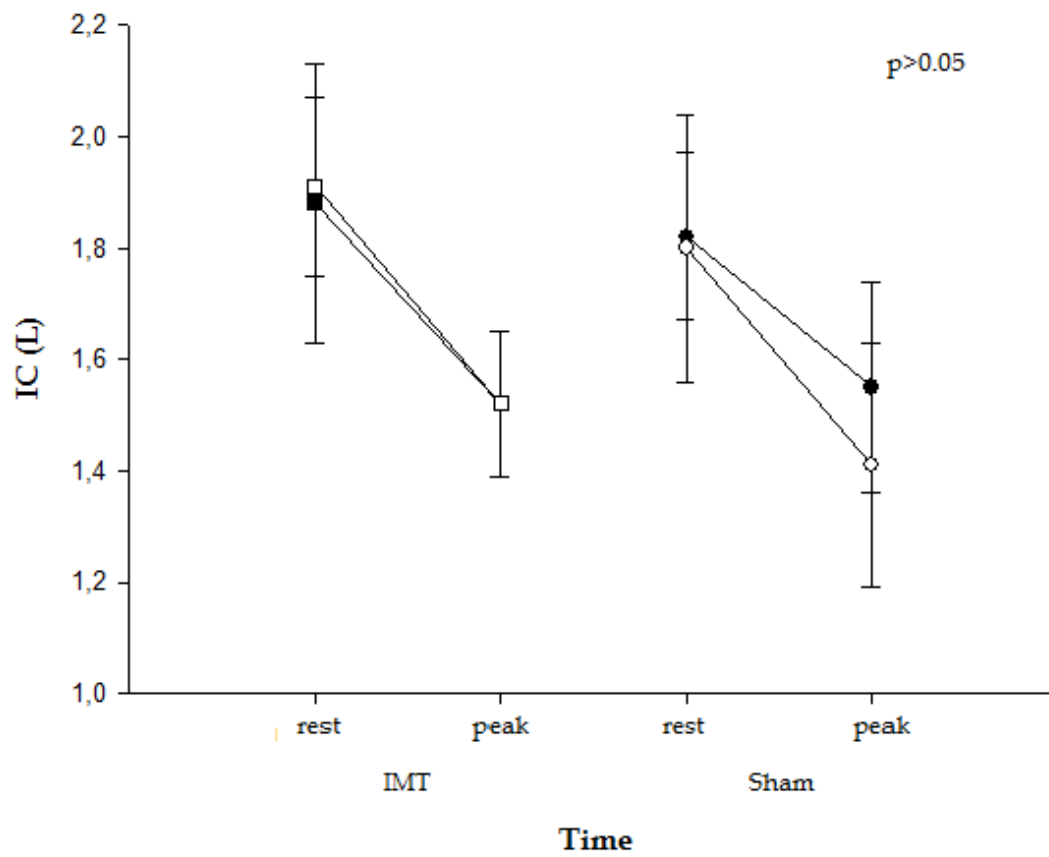


Figure 4. Inspiratory capacity (IC) at rest and peak of constant load cardiopulmonary exercise tests before (filled symbols) and after (open symbols) interventions for inspiratory muscle training (IMT) and sham groups. Values are presented as means $\pm$ SE.

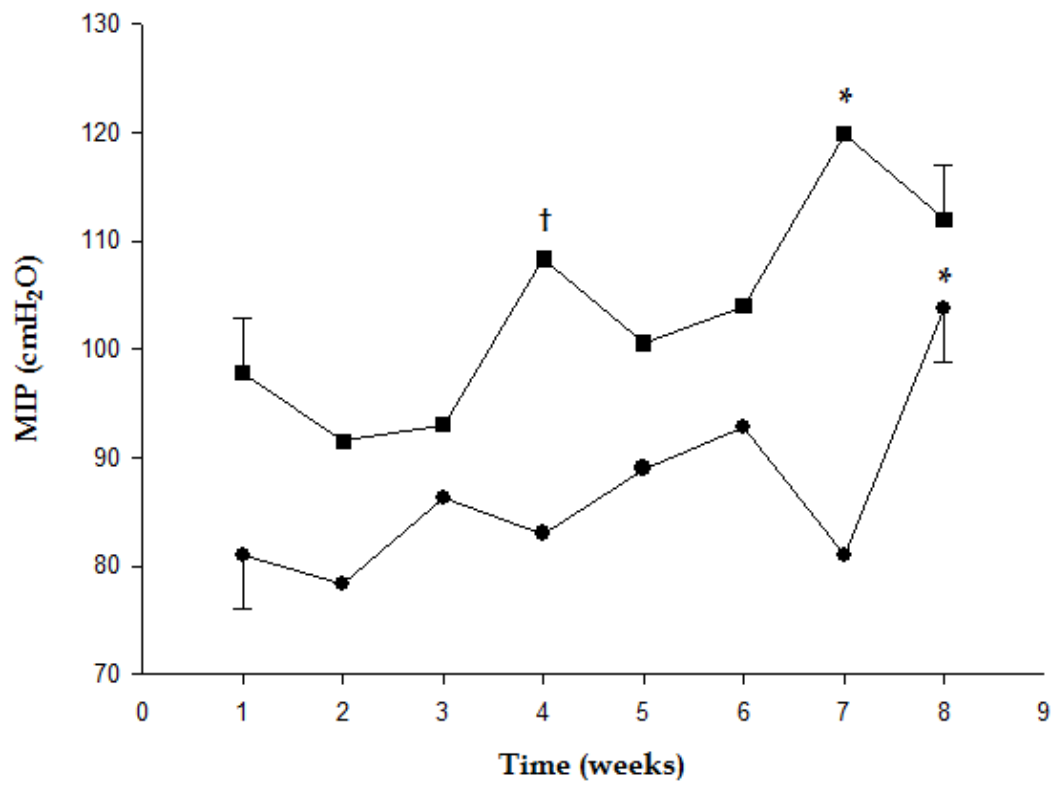


Figure 5. Serial measurements of maximal inspiratory pressure (MIP) during intervention period comparing inspiratory muscle training (IMT) (squares) and sham intervention (circles). \*  $p < 0.05$  intragroup comparison from baseline; †  $p < 0.05$  intergroup comparison at each week.

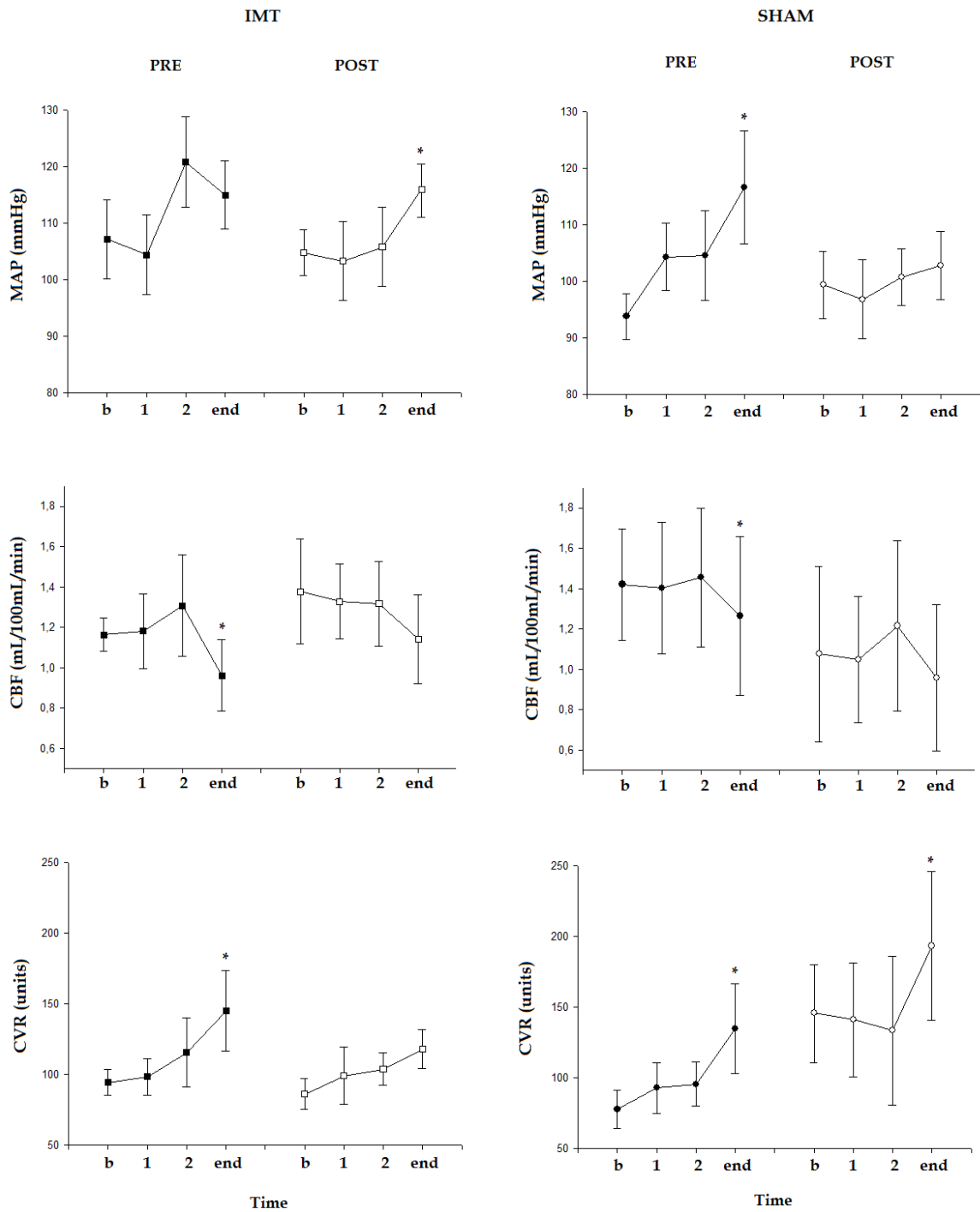


Figure 6. Mean physiological responses for mean arterial pressure, (MAP), calf blood flow (CBF) and calf vascular resistance (CVR) during inspiratory muscle metaboreflex protocol for inspiratory muscle training (IMT) and sham groups pre (filled dots) and post (open dots) intervention. b: baseline. \*p<0.05 intragroup comparison from baseline at each moment (pre or post intervention). Note that intergroup comparison pre versus post intervention there is no significant difference.

6 ARTIGO 2

CHANGE IN PERIPHERAL BLOOD FLOW DUE TO INSPIRATORY MUSCLE  
OVERLOAD OCCURS INDEPENDENTLY OF THE INTENSITY OF LUNG  
HYPERINFLATION IN COPD

Marina Axmann de Castro

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)

## **Abstract**

Expiratory flow limitation, intrinsic positive end-expiratory pressure, and lung hyperinflation can cause deleterious cardiopulmonary interactions in COPD patients. The effect of pulmonary hyperinflation on calf blood flow (CBF) and its interaction with inspiratory muscle metaboreflex (IMM) activity is unknown.

We aimed evaluate the association between pulmonary hyperinflation and CBF at rest and during a maneuver to induce IMM in moderate-to-very severe patients with COPD and preserved cardiac function.

Patients performed rest and exercise functional evaluation and, in a separate day, an experimental protocol to induce IMM with CBF measurement by venous occlusion plethysmography.

19 patients completed the study ( $63.3 \pm 9.4$ yr;  $FEV_1 = 35 \pm 11\%$ pred) with inspiratory capacity (IC)/total lung capacity (TLC) ratio of  $0.26 \pm 0.1$ . IC/TLC ratio was significantly correlated with CBF at baseline ( $r=0.47$ ;  $p=0.04$ ) whereas change in CBF during IMM (Final-Baseline) was not. All patients with severely reduced CBF ( $n=9$ ) presented  $IC/TLC \leq 0.28$  ( $p=0.01$ ).

In conclusion, the intensity of lung hyperinflation is associated with CBF at rest. However, during overload of inspiratory muscles until fatigue, the modulation of IMM on peripheral blood flow occurs independently of the hyperinflation intensity.

**Key Words:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Respiratory Function Tests, Blood Flow, Metaboreceptors.

## **Introduction**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by inflammatory alterations of the airways, lung parenchyma, and pulmonary vasculature leading to heterogeneous physiologic abnormalities that are not fully expressed by simple spirometry<sup>1-3</sup>.

Although expiratory flow limitation is the defining physiologic characteristic of COPD resulting from diverse derangements of respiratory mechanics<sup>1</sup>, coexistent cardiocirculatory impairment has been increasingly recognized<sup>1, 4-6</sup>. Moderate-to-severe COPD with expiratory flow limitation, intrinsic positive end-expiratory pressure, and lung hyperinflation can cause deleterious cardiopulmonary interactions<sup>1</sup>.

Increased intrathoracic pressure (ITP), and intra-abdominal compression of splanchnic vessels (particularly vena cava) may have deleterious consequences on right ventricular (RV) preload. Increased ITP, and juxta-alveolar capillary compression by supraphysiologic alveolar pressures might increase RV afterload. Hyperinflated lungs may also mechanically compress the heart, particularly the right chambers. Combined effects of reduced RV preload and high afterload would then decrease stroke volume and cardiac output<sup>7, 8, 9</sup>. Furthermore, increased tidal ITP swings cause increased inspiratory negative pleural (and juxta cardiac) pressure<sup>10</sup>, resulting in increased LV transmural pressure load, which augments LV wall stress<sup>11, 12</sup>. As consequence, pulmonary hyperinflation have shown association with greater left ventricular mass in these patients<sup>13</sup>.

With worsening mechanical abnormalities, tidal ITP swings increase and, with it, the work and O<sub>2</sub> cost of breathing. The increased work and metabolic cost caused by fatiguing contraction of respiratory muscles may, via sympathetically mediated supra-spinal reflex, influence limb blood flow <sup>14</sup>. We previously demonstrated that volitional efforts against an inspiratory resistance to task failure were associated with lower blood flow and increased vascular resistance in the resting calf of patients with COPD compared to healthy controls, and this finding was even greater in COPD patients who had comorbid chronic heart failure (CHF) <sup>15</sup>. However, the effects of ventilatory muscle overload, inferred through the intensity of pulmonary hyperinflation, on peripheral muscle blood flow and its interaction with inspiratory muscle metaboreflex (IMM) activity in pure COPD patients remains open to investigation.

The aim of the present study is evaluate the association between pulmonary hyperinflation and peripheral blood flow (calf blood flow, CBF) at rest and during a maneuver to induce IMM in moderate-to-very severe patients with COPD and preserved cardiac function. Secondly, we aimed evaluate the association between the magnitude of change in CBF during IMM and inspiratory muscle strength.

## **Methods**

### *Design*

Cross-sectional study, where patients were initially enrolled from a specialized COPD tertiary clinical care center. They were submitted to a symptom limited incremental cardiopulmonary exercise test (CPET) and, in a separate day, to an experimental protocol to induce IMM. Resting pulmonary function tests and Doppler echocardiography were obtained from routine ambulatory follow-up.

This study is an analysis of the baseline data of a greater research project approved by Research Ethics Committees of the authors' institution (HCPA-N<sup>o</sup> 194.217). Each participant provided informed written consent to the procedures.

### *Participants*

This study included consecutive patients with clinical and functional diagnosis of COPD (forced expiratory volume in 1s [FEV<sub>1</sub>]/forced vital capacity [FVC] < 0.7 and post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> < 80% predicted) presenting with a long history of smoking (>20pack-years) attending the outpatient department. All of the patients were ex-smokers for, at least, 6 months, and had stable disease with no exacerbations for 8 weeks before the beginning or during the study. They were receiving continuously formoterol/budesonide (12/400 µg) twice day (dry powder inhaler) and short acting bronchodilators as rescue medications. Main exclusion criteria were: cardiac disease (acute coronary syndrome in previous 3 months or cardiac ejection fraction <50%), long term



oxygen therapy or arterial oxygen saturation <85% at rest, treatment with oral corticosteroids in the previous 3 months, neuromuscular disease, peripheral arterial disease, cancer, patients who were physically unable to move and/or those receiving pulmonary rehabilitation in the last 12 months.

### *General procedures*

#### *Resting lung function tests*

A calibrated pneumotachograph (model Eric Jaeger, GmbH, Würzburg, Germany) was used for spirometric tests. FVC (L), FEV<sub>1</sub> (L) and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio were measured before and 15 min after inhalation of salbutamol 400 µg via metered-dose inhaler. Constant volume whole body plethysmography and single breathe lung diffusion capacity for carbon monoxide (D<sub>L</sub>CO) were performed using an automated testing equipment (Eric Jaeger, GmbH). Lung volumes measurements include total lung capacity (TLC), functional residual capacity (FRC) and residual volume (RV). Recommended standards and reference values were based on previous publications<sup>16, 17, 18</sup>.

Inspiratory muscle pressure was evaluated using a pressure transducer (MVD-300, Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil). Maximal static inspiratory mouth pressure (MIP) was determined in deep inspiration from residual volume against an occluded airway with a minor air leak (2 mm). The highest pressure of five measurements was used for analysis (at least three reproducible, i.e. <10% variation, otherwise more maneuvers were performed).

### *Cardiopulmonary exercise test*

The exercise tests were performed on an electrically braked cycle ergometer (ER-900™, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany). Standard metabolic and ventilatory measurements were collected breathe-by-breathe using a cardiopulmonary exercise testing system (Oxycon Pro™, Jaeger). The exercise protocol consisted of a steady state resting period of 2 min, a subsequent 2 min warming up by unloaded pedaling, followed by an incremental exercise phase until exhaustion (patients with FEV<sub>1</sub>≤1L: increments of 5W/min; those with FEV<sub>1</sub>>1L: 10W/min); pedaling frequencies were maintained at approximately 60 revolutions/min. Serial inspiratory capacity (IC) maneuvers were performed at rest, and each 2 minutes during the test until exhaustion. IC measured at rest during CPET divided by TLC measured by whole body plethysmography was used as an index of increased lung volumes. IC/TLC ratio demonstrated to be a relevant index of prognosis (≤0.25) <sup>19</sup> and disability (≤0.28) <sup>20</sup> in patients with COPD. Severely hyperinflated patients were classified as IC/TLC ≤0.28. Subjects rated shortness of breath and leg effort each 2 min using the 10-point Borg scale <sup>21</sup>. Peripheral oxyhemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>) was measured by pulse oximetry (NPB-195™; Nellcor Puritan Bennett Inc, Pleasanton, CA, USA). Maximum voluntary ventilation (MVV) was estimated as 37.5 times FEV<sub>1</sub> measured immediately before CPET <sup>22</sup>.

### *Inspiratory muscle metaboreflex protocol*

To IMM induction, patients used a nose clip and breathed continuously into a 2-way Lloyd valve (Warren E. Collins, Inc., Braintree, Massachusetts, USA) with low resistance connected to a POWERbreathe™ Inspiratory Muscle Trainer (Southam, United Kingdom) with inspiratory pressure set at 60% of MIP. During the procedure, subjects maintained a breathing frequency (fb) of 15 breaths/min<sup>-1</sup> and duty cycle (inspiratory time/total respiratory cycle) of 0.3, oriented by a researcher using a metronome. After a resting phase of 3 minutes, individuals started breathing against the pre-defined inspiratory resistance until exhaustion<sup>23</sup>. The objective of this protocol is increase the inspiratory muscle work until fatigue to induce a sympathetically mediated reflex. Therefore, systemic blood pressure (BP), heart rate (HR) and CBF (see below) were measured at the end of resting phase, in the first 2 minutes of breathing against inspiratory pressure and at interruption of the protocol. Mean arterial blood pressure (MAP) was measured on the nondominant arm with an automated sphygmomanometer (Dinamap 1846 SX/P, Critikon, Tampa, Florida), at 1-min intervals. End-tidal partial pressure of carbon dioxide (PETCO<sub>2</sub>) and SpO<sub>2</sub> were also measured at these points to control for potential confounder of the response.

### *Calf blood flow measurement*

CBF was measured by venous occlusion plethysmography (Hokanson, TL-400, Bellevue, WA, USA) as previously described<sup>23, 24</sup>. Briefly, the limb was positioned above heart level and was supported in the thigh and ankle to ensure proper venous drainage. A strain gauge was positioned on the right calf at the point of maximum circumference. During the entire protocol, a BP cuff on the thigh was alternately inflated to 60 mm Hg and deflated in 10-s cycles. Additionally, another cuff was placed on the ankle and inflated to suprasystolic levels (240 mm Hg) to occlude foot circulation. CBF (mL/100 mL/min) was determined manually on the basis of a minimum of three separate readings. Patients with CBF < 1mL/100mL/min was classified as having severely reduced peripheral blood flow. Calf vascular resistance (CVR) was calculated as mean BP/CBF.

### *Statistical Analysis*

Distribution of the continuous variables was assessed with Shapiro-Wilk test. Those with normal distribution were evaluated with parametric tests, and the remaining variables were evaluated with nonparametric tests. Pearson product-moment or Spearman's rank correlation coefficients assessed linear association, as appropriate. Fisher's Exact test was used for categorical comparison. Physiological responses at different moments during IMM protocol contrasting patients with and without severe hyperinflation were

evaluated with generalized estimating equation. PETCO<sub>2</sub> and SpO<sub>2</sub> before and at the end of IMM protocol were compared with paired t test.

The required sample size (n=23) was calculated to detect a correlation coefficient of 0.5 between IC/TLC ration and CBF with  $\beta$  and  $\alpha$  errors set at 20% and 5%, respectively. Statistical analysis was completed with a commercial software package (SPSS; PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago, USA). A p value <0.05 was considered to be significant.

## **Results**

The flowchart of studied patients is shown in Figure 1. Three patients had to be excluded because they did not tolerate breathe against the device used to induce IMM. Baseline characteristics of the 19 analyzed patients are shown in Table 1.

Inspiratory loading at 60% of MIP increased HR and mean BP in all patients. Surprisingly, 5/19 (26%) showed lack of change or an increasing CBF response. Figure 2 presents the mean physiological responses (CBF, CVR, mean BP, and HR) during IMM protocol. No significant differences in these variables were found comparing patients with and without severe lung hyperinflation. PETCO<sub>2</sub> and SpO<sub>2</sub> were not different at baseline and at end of the IMM protocol (p>0.05).

IC/TLC ratio was significantly correlated with CBF at baseline whereas change in CBF during IMM (Final-Baseline) was not (Figure 3). All patients with severely reduced CBF (n=9) presented  $IC/TLC \leq 0.28$  ( $p=0.01$ ).

MIP was not related with CBF at any moment or CBF change from baseline during IMM protocol.

### **Discussion**

In the present study evaluating COPD patients with preserved cardiac function, higher resting pulmonary hyperinflation (lower IC/TLC) was associated with reduced peripheral muscle blood flow while contraction of inspiratory muscles until exhaustion caused similar reduction in CBF and increment in CVR independently of the intensity of lung hyperinflation. The strength of inspiratory muscles was not associated with peripheral arterial conductance neither with CBF changes induced by inspiratory muscle overload.

It has long been recognized that pulmonary hyperinflation in COPD may lead to decreased venous return<sup>25</sup>. Impaired ventricular dimensions have been related with air flow obstruction and percent of emphysema<sup>26</sup>, nevertheless no measures of lung volumes were described. Accordingly, strategies that reduced lung volumes (bronchodilators<sup>27,28</sup>, lung volume reduction surgery (LVRS)<sup>29</sup> have shown corresponding increases in oxygen pulse, a surrogate measure of cardiac stroke volume, at rest and during exercise. Additionally, LVRS increases LV end-diastolic dimensions and filling, and improves cardiac and stroke

volume index <sup>30</sup>. Other potential interactions mediating the effect of hyperinflation in peripheral blood flow include reduced pulmonary blood flow associated with air trapping, <sup>27</sup> left ventricular compression from right ventricular overfilling <sup>31</sup>, increase in positive pleural pressure during expiration <sup>32</sup>, and increased ITP swings increasing cardiac afterload (ventricles must overcome the transmural pressure in addition to arterial pressure) <sup>33, 34</sup>. All these mechanisms support the concept that a reduced CBF in more hyperinflated patients is secondary to a reduced cardiac output.

In turn, the majority of patients presented reduction of CBF with inspiratory overload breathing until exhaustion. In healthy subjects, serial experiments have shown that a respiratory muscle fatigue-induced metaboreflex could increase sympathetic vasoconstrictor outflow, reducing the perfusion of locomotor muscles during exercise (i.e., a blood flow “stealing” effect) <sup>14</sup>. We confirmed our previous findings <sup>15</sup> showing this phenomenon in patients with COPD at rest and added novel information that the variation of CBF secondary to fatigue contraction of inspiratory muscles was not associated with the level of hyperinflation (i.e. during inspiratory muscle overload, lung hyperinflation was not associated with CBF). Our present data indicate that increased work of breathing cause deleterious effect on blood supply to the peripheral muscles *per se*, independently of the intensity of lung hyperinflation. From a clinical perspective, we suppose that strategies aiming to reduce the work of breathing during exercise may present beneficial effect on energy supply to the peripheral muscles regardless of improvement in hyperinflation.

We acknowledge that neither increased limb muscle sympathetic nerve activity nor respiratory muscle fatigue were experimentally demonstrated. Nevertheless, it is difficult to envisage an alternative explanation for the observed increase in CVR with respiratory muscle overloading. PETCO<sub>2</sub> remained stable during IMM protocol, which is reassuring that hyperventilation did not contribute to peripheral vasoconstriction. Other limitation is that peripheral muscle blood flow was not evaluated during exercise which could counterbalance, via local mediators, the effects of IMM on vascular conductance. Therefore, we cannot guarantee that the present observed interaction between lung hyperinflation, IMM and peripheral blood flow would be the same during exercise.

In conclusion, the intensity of lung hyperinflation is associated with CBF at rest. However, during overload of inspiratory muscles until fatigue, the modulation of IMM on peripheral blood flow occurs independently of the hyperinflation intensity. This data signalizes that improvement in peripheral blood flow after interventions aiming to unload respiratory muscles may occur regardless of beneficial effects on lung hyperinflation.



## References

1. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical Integrative physiology. *Clin Chest Med* 2014; 35(1): 51-69.
2. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(9): e15-62.
3. Coxson HO, Leipsic J, Parraga G, et al. Using pulmonary imaging to move chronic obstructive pulmonary disease beyond FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(2): 135-144.
4. Boerrigter B, Trip NP, Bogaard HJ, et al. Right atrial pressure affects the interaction between lung mechanics and right ventricular function in spontaneously breathing COPD patients. *PloS One* 2012; 7(1): e302-e308.
5. Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur Respir J* 1996; 9 (6): 1283-1292.
6. Tyberg JV, Grant DA, Kingma I, et al. Effects of positive intrathoracic pressure on pulmonary and systemic hemodynamics *Respir Physiol* 2000; 119 (2-3): 71-79.
7. Jörgensen K, Müller MF, Nel J, et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest* 2007; 131(4): 1050-1057.
8. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362 (3): 217-227.
9. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138(1): 32-38.
10. Laveneziana P, Webb KA, Ora J, et al. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1367-1373.
11. Scharf SM, Brown R, Saunders N, et al. Effects of normal and loaded spontaneous inspiration on cardiovascular function. *J Appl Physiol* 1979; 47: 582-590.
12. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*. 1979; 301: 453-459.
13. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation* 2013; 127(14): 1503-1511.
14. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, et al. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151(2-3):242-250.

15. Chiappa GR, Vieira PJ, Umpierre D, et al. Inspiratory resistance decreases limb blood flow in COPD patients with heart failure. *Eur Respir J* 2014; 43(5): 1507-10.
16. Pereira ACA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007; 33: 397-406.
17. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, et al. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 703-17.
18. Neder JA, Andreoni S, Peres C, et al. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 729-37.
19. Casanova C, Cote C, Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-597.
20. Albuquerque AL, Nery LE, Villaça DS, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J* 2006; 28(5): 939-944.
21. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-381.
22. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: S49-S55.
23. 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. *JACC* 2008; 51(17): 1663-1671.
24. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, et al. Attenuation of Muscle Metaboreflex in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *MSSE* 2008.
25. Nakhjavan FK, Palmer WH, McGregor M. Influence of respiration on venous return in pulmonary emphysema. *Circulation* 1966; 33: 8-16.
26. Jorgensen K, Muller MF, Upton RN, et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*, 2007. 131(4): p. 1050-1057.
27. Saito S, Miyamoto K, Nishimura M, et al. Effects of inhaled bronchodilators on pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in patients with COPD. *Chest*. 1999; 115(2): 376-382.
28. Travers J, Laveneziana P, Webb KA, et al. Effect of tiotropium bromide on the cardiovascular response to exercise in COPD. *Respir Med*. 2007; 101(9): 2017-2024.
29. Lammi MR, Ciccolella D, Marchetti N, et al. Increased oxygen pulse after lung volume reduction surgery is associated with reduced dynamic hyperinflation. *Eur Respir J*. 2012 ; 40(4): 837-843.
30. Jörgensen K, Houltz E, Westfelt U, et al. Effects of Lung Volume Reduction Surgery on Left Ventricular Diastolic Filling and Dimensions in Patients With Severe Emphysema. *Chest* 2003; 124:1863-1870.
31. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2): 670-675.

32. Miller JD, Hemaueer SJ, Smith CA, et al. Expiratory threshold loading impairs cardiovascular function in health and chronic heart failure during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 2006; 101(1): 213–227.
33. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301(9): 453–459.
34. Matthay RA, Berger HJ, Davies RA, et al. Right and left ventricular exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: radionuclide assessment. *Ann Intern Med* 1980; 93(2): 234–239.

Table 1. Baseline characteristics of studied patients.

<b>Variables</b>	
<b>Subjects n</b>	19
<b>Demographics/Anthropometrics</b>	
Female sex, n <sup>o</sup> (%)	13 (68%)
Age, years	63.3 ± 9.4
Weight, Kg	65.6 ± 11.5
Height, cm	159.0 ± 9.1
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	26.0 ± 3.7
<b>Resting Lung Function</b>	
FEV <sub>1</sub> , L (%pred)	0.80 ± 0.24 (32 ± 9)
FEV <sub>1</sub> post BD, L (%pred)	0.87 ± 0.30 (35 ± 11)
FVC, L (%pred)	1.72 ± 0.44 (56 ± 11)
FVC post BD, L (% pred)	1.87 ± 0.46 (60 ± 13)
FEV <sub>1</sub> / FVC, %	47 ± 1
FEV <sub>1</sub> / FVC post BD, %	46 ± 1
TLC, L (%pred)	6.78 ± 1.51 (141 ± 21)
FRC, L (% pred)	5.07 ± 1.81 (168 ± 52)
RV, L (% pred)	4.68 ± 1.38 (290 ± 73)
D <sub>L</sub> CO, mL/min/mmHg (% pred)	5.66 ± 2.30 (24 ± 10)
IC rest, L (%pred)	1.74 ± 0.46 (75 ± 23)
IC rest/TLC, %	26 ± 1
MIP, cmH <sub>2</sub> O (%pred)	76 ± 22 (89 ± 28)
<b>Maximal exercise</b>	
Peak VO <sub>2</sub> , mL/min	856 ± 213
Peak VO <sub>2</sub> , %pred	69 ± 22
VE, L/min	30 ± 8
VE/MVV	0.89 ± 0.26
RR breaths/min	28 ± 5
VT, L	1.09 ± 0.28
HR, %pred	75 ± 9
Dyspnea Borg score	9.0 (1.0; 10.0)
Leg effort Borg score	9.0 (0.5; 10.0)
IC, L (peak)	1.44 ± 0.41

Data are presented as mean±SD or median (range), unless otherwise stated. BMI: body mass index; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; FRC: functional residual capacity; RV: residual volume; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; IC: inspiratory capacity; MIP: maximal inspiratory pressure; VO<sub>2</sub>: oxygen uptake; VE: minute ventilation; MVV: maximal voluntary ventilation; RR: respiratory rate; VT: tidal volume; HR: heart rate.

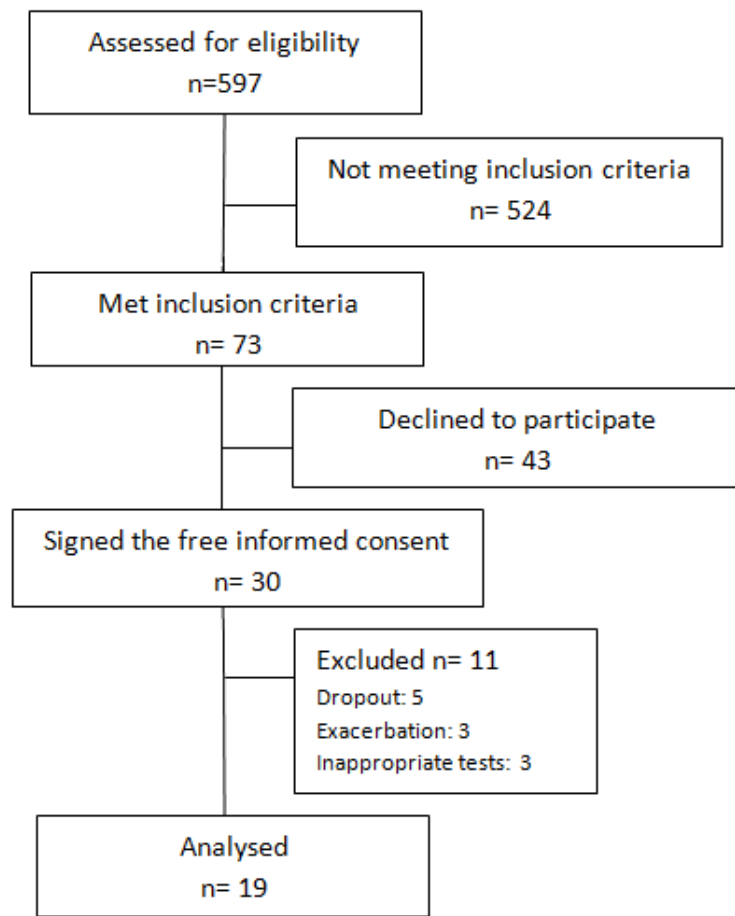


Figure 1. Flowchart of studied patients.

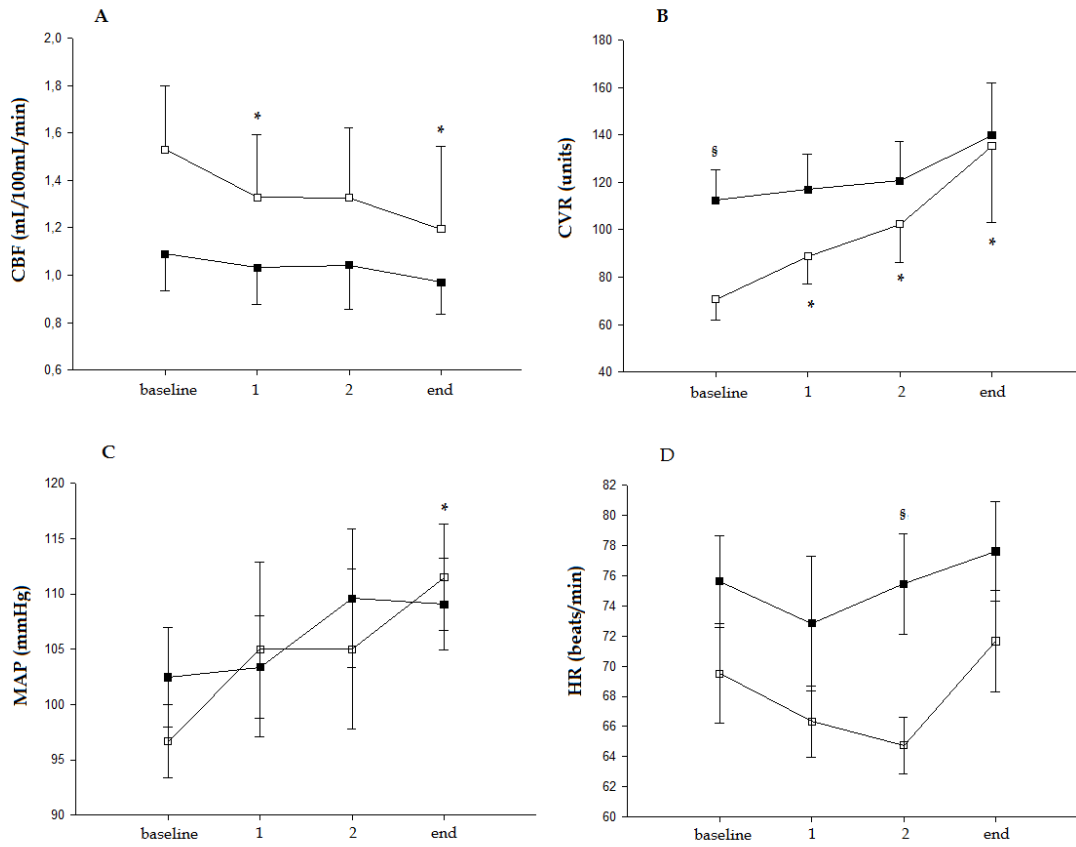


Figure 2. Hemodynamic responses obtained during inspiratory muscle metaboreflex induction protocol (60% of maximal inspiratory pressure). Calf blood flow CBF (A), calf vascular resistance (CVR) (B), mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) at baseline, 1 min, 2 min and at the end of inspiratory loading protocol. IC/TLC: inspiratory capacity/total lung capacity index. Filled squares: IC/TLC < 0.28; open squares: IC/TLC ≥ 0.28. Values in mean ± SE. \*p<0.05 for intragroup comparison from baseline at each moment; § p<0.05 for intergroup analysis.

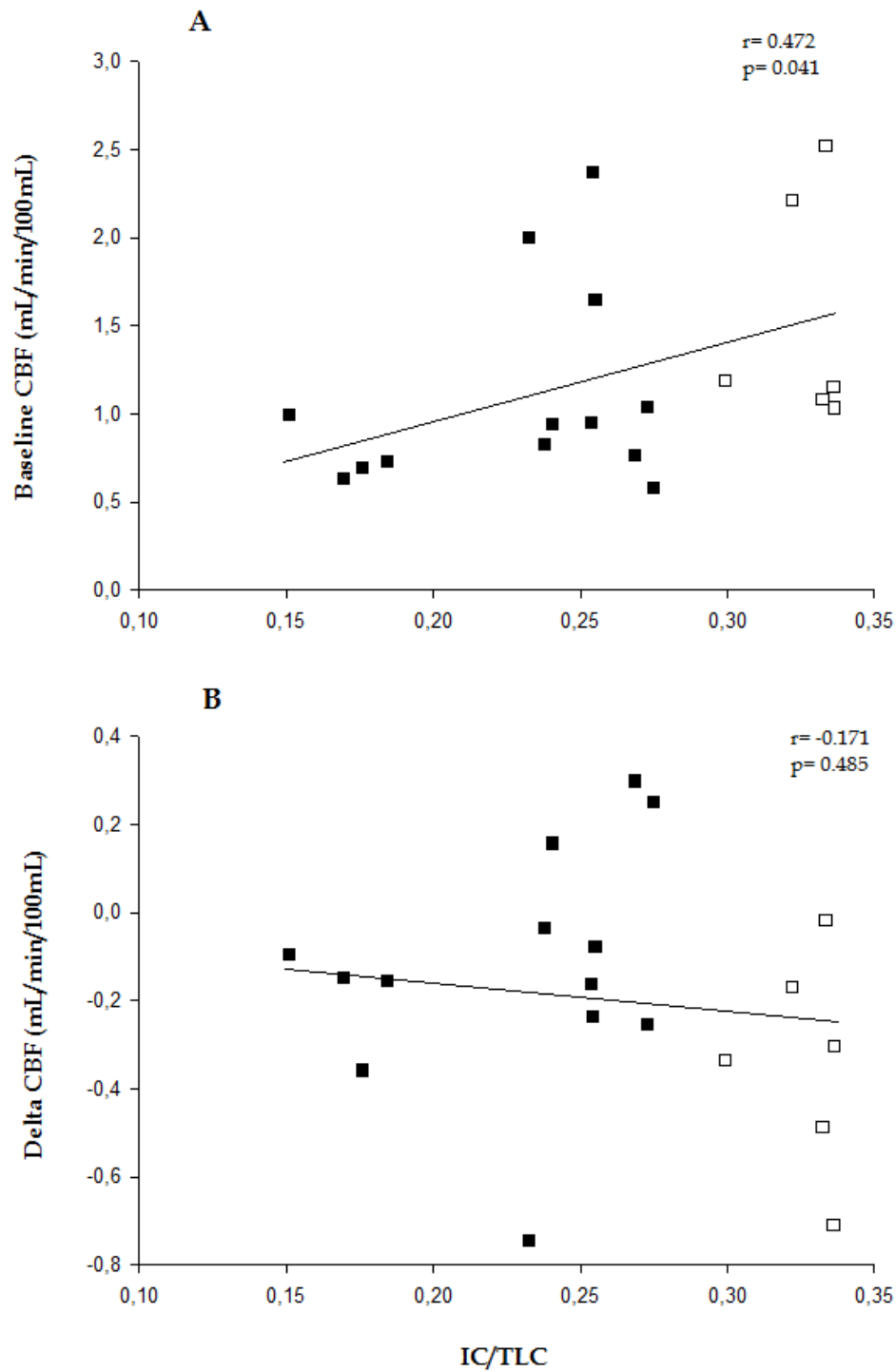


Figure 3. Correlations between baseline calf blood flow (CBF) (A) and change during inspiratory muscle metaboreflex protocol (B) with pulmonary hyperinflation index (IC/TLC). Filled squares: IC/TLC < 0.28; open squares: IC/TLC  $\geq$  0.28.

## 7 CONCLUSÕES

O treinamento muscular inspiratório aumentou a tolerância ao exercício quando comparado à intervenção sham em pacientes com DPOC moderada à muito grave. Não se observou, porém, diferença entre os grupos após as intervenções quanto à percepção de dispneia, intensidade do MMI, qualidade de vida e hiperinsuflação pulmonar. A força muscular inspiratória, avaliada através da pressão inspiratória máxima, mostrou aumento significativo após ambas intervenções e sem diferença entre elas. Como não foi observada diferença significativa nas medidas de fluxo sanguíneo periférico e resistência vascular periférica ao se comparar intervenções e momentos, o aumento da tolerância ao exercício não pode ser atribuído à atenuação do metaborreflexo muscular inspiratório nessa população, da mesma forma que não pode ser atribuído à melhora da dispneia ou ganho de força muscular inspiratória (que foram similares entre as intervenções).

A intensidade da hiperinsuflação pulmonar esteve associada ao fluxo sanguíneo periférico em repouso, o que não foi observado após a indução de fadiga ventilatória nos pacientes. A força muscular inspiratória não se mostrou associada ao fluxo sanguíneo periférico ou à sua mudança após o protocolo de indução de fadiga ventilatória.



## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TMI é uma estratégia considerada válida para ganho de força inspiratória em pacientes com DPOC, porém pouco ou nada foi estudado sobre sua possível atuação na dispneia, hiperinsuflação pulmonar e MMI. Observamos que ambos os grupos reduziram a dispneia para atividades da vida diária de forma clinicamente relevante ( $TDI > 1$ ), sem diferença entre si. Por outro lado, nenhum efeito significativo foi observado sobre a hiperinsuflação pulmonar e fluxo sanguíneo periférico basal e após indução de fadiga da musculatura ventilatória. Dessa forma, consideramos que o aumento do  $T_{lim}$  observado com a intervenção TMI não pode ser atribuído a nenhum desses possíveis mecanismos subjacentes. Deve-se ressaltar, ainda, que, por razões não esclarecidas, o grupo sham do presente trabalho (treinamento sem resistência) levou a ganho similar de força muscular inspiratória quando comparado ao grupo TMI (treinamento com resistência de 30% da  $P_{Imax}$ ). Assim, o aumento da força muscular inspiratória também não pode ser atribuído como responsável pelo aumento da tolerância ao exercício observado no grupo TMI. Especulamos que a possível influência da intervenção TMI sobre o padrão ventilatório durante o exercício (redução da taquipnéia relativa ao volume corrente) possa representar uma explicação para esse achado. Ficamos restritos para conclusões adicionais pelo pequeno número de pacientes estudados, menor que o inicialmente planejado. Pacientes com DPOC grave e muito grave

têm as exacerbações da doença como frequente motivo de afastamento de atividades. Isso foi observado nesse trabalho, com quantidade considerável de pacientes excluídos por agudizações da doença. Além disso, a realização de tratamentos que envolvem comprometimento do paciente, que exigem assiduidade e visitas constantes ao centro de pesquisa, também representou motivo de desistência de participação na pesquisa.

Por fim, aproveitamos as avaliações feitas no período basal para realização de um estudo transversal investigando a interação cardiopulmonar e sobrecarga da musculatura ventilatória sobre o fluxo sanguíneo muscular periférico. Observamos que a intensidade da hiperinsuflação pulmonar está associada com o fluxo sanguíneo periférico da musculatura da panturrilha em repouso, indicando possível repercussão da hiperinsuflação pulmonar sobre o coração. Entretanto, sob condições de sobrecarga da musculatura inspiratória, a redução do fluxo sanguíneo periférico ocorre independente da intensidade da hiperinsuflação pulmonar. Interpretamos, com isso, que estratégias que reduzem o trabalho muscular inspiratório possam repercutir positivamente sobre a oferta sanguínea muscular periférica independentemente de efeitos sobre o considerado mecanismo chave da limitação ao exercício na DPOC, ou seja, de redução da hiperinsuflação pulmonar.

## 9 ANEXOS

### 9.1 Índice de dispnéia basal de Mahler (BDI)

#### 1-DISPNEIA ATUAL

##### 1.1- DISPNEIA EM ATIVIDADES DE TRABALHO

ATIVIDADE USUAL: \_\_\_\_\_ DOMÉSTICA : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ **Grau 4 Nenhuma incapacidade.** Capaz de realizar atividades usuais e ocupação sem falta de ar

\_\_\_\_\_ **Grau 3 Incapacidade discreta.** Prejuízo em pelo menos uma atividade mas nenhuma atividade completamente abandonada. Redução das atividades no trabalho ou nas atividades usuais que parece leve ou não claramente causada pela falta de ar.

\_\_\_\_\_ **Grau 2 Incapacidade moderada.** O paciente mudou atividades do trabalho e/ou pelo menos uma atividade usual pela falta de ar.

\_\_\_\_\_ **Grau 1 Incapacidade acentuada.** Paciente incapaz de trabalhar ou abandonou a maioria mas não todas as atividades costumeiras pela falta de ar.

\_\_\_\_\_ **Grau 0 Incapacidade muito acentuada.** Incapaz de trabalhar e abandonou todas as atividades habituais pela falta de ar.

\_\_\_\_\_ **W Quantidade incerta**

\_\_\_\_\_ **X Desconhecida**

\_\_\_\_\_ **Y Incapacidade por outras razões ( \_\_\_\_\_ )**

##### 1.2 - DISPNEIA PARA ESFORÇOS FIXOS USUAIS

\_\_\_\_\_ **Grau 4 Extraordinária.** Tem falta de ar apenas com atividades

extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras, escadas ou correndo. Nenhum falta de ar com tarefas ordinárias.

\_\_\_\_\_ **Grau 3 Maior.** Tem falta de ar apenas com atividades maiores tais como subindo ladeira

forte, mais de 3 lances de escadas, ou carregando carga moderada no plano.

\_\_\_\_\_ **Grau 2 Moderada.** Tem falta de ar com tarefas moderadas tais como subir uma ladeira suave, menos de 3 lances de escada ou carregando uma carga leve no plano.

\_\_\_\_\_ **Grau 1 Leve.** Tem falta de ar com atividades leves tais como andando no plano, tomando banho, permanecendo em pé ou fazendo compras.

\_\_\_\_\_ **Grau 0 Nenhuma tarefa.** Falta de ar em repouso, enquanto sentado, ou deitado.

- \_\_\_\_\_ W    **Quantidade incerta**  
\_\_\_\_\_ X    **Desconhecida**  
\_\_\_\_\_ Y    **Incapacidade por outras razões ( \_\_\_\_\_ )**

### 1.3 - DISPNEIA PARA ESFORÇO MAIS INTENSO

Para a tarefa mais extenuante (Qual ? \_\_\_\_\_) que o paciente possa realizar, por pelo menos 5 minutos.

- \_\_\_\_\_ **Grau 4** É feita **rapidamente sem pausas** por falta de ar ou sem reduzir o ritmo.
- \_\_\_\_\_ **Grau 3** É feita **lentamente** mas **sem pausas** ou sem parar para tomar respiração.
- \_\_\_\_\_ **Grau 2** É feita **lentamente** e com **uma ou duas pausas** para tomar respiração antes de completar tarefa ou pará-la de todo.
- \_\_\_\_\_ **Grau 1** É feita **lentamente** e com **muitas paradas** ou **pausas** antes que a tarefa seja completada ou abandonada.
- \_\_\_\_\_ **Grau 0** O paciente tem falta de ar em repouso ou enquanto sentado ou deitado.
- \_\_\_\_\_ W    **Quantidade incerta**  
\_\_\_\_\_ X    **Desconhecida**  
\_\_\_\_\_ Y    **Incapacidade por outras razões ( \_\_\_\_\_ )**

4- ESCORE TOTAL DA DISPNEIA: \_\_\_\_\_

## 9.2 Índice de dispneia transicional

### ***Mudança do Comprometimento Funcional***

_____ -3	<i>Importante Deterioração</i>	Trabalhava anteriormente, tendo tido que parar de trabalhar <b>e</b> abandonar completamente algumas de suas atividades habituais devido à falta de ar.
_____ -2	<i>Deterioração Moderada</i>	Trabalhava anteriormente, tendo tido que parar de trabalhar <b>ou</b> abandonar completamente algumas de suas atividades habituais devido à falta de ar.
_____ -1	<i>Pequena Deterioração</i>	Mudou para um emprego mais leve e/ou reduziu o número ou a duração das atividades devido à falta de ar. Qualquer deterioração mais branda que as categorias anteriores.
_____ 0	<i>Nenhuma Mudança</i>	Nenhuma mudança no estado funcional devido à falta de ar.
_____ +1	<i>Pequena melhora</i>	Capaz de retornar ao trabalho em ritmo reduzido ou retomou algumas atividades habituais com mais vigor que antes devido à melhora da falta de ar.
_____ +2	<i>Melhora Moderada</i>	Capaz de retornar ao trabalho em ritmo próximo do habitual e/ou de retornar à maioria das atividades, com restrições apenas moderadas.
_____ +3	<i>Importante Melhora</i>	Capaz de retornar ao trabalho no mesmo ritmo de antes e de retornar plenamente às atividades, com restrições apenas discretas, devido à melhora da falta de ar.
_____ Z	<i>Demais comprometimentos por outras razões que não a falta de ar</i>	Parou de trabalhar, reduziu o trabalho, ou desistiu de outras atividades ou as reduziu por outras razões. Por exemplo, outros problemas de saúde, foi afastado do trabalho, etc.

### **Mudança na Magnitude da Tarefa**

_____ -3	<i>Importante Deterioração</i>	Piorou dois ou mais graus em relação ao estado inicial.
_____ -2	<i>Deterioração Moderada</i>	Piorou ao menos um grau, porém menos que dois graus em relação ao estado inicial.
_____ -1	<i>Pequena Deterioração</i>	Piorou menos de um grau em relação ao estado inicial. Nítida deterioração dentro do mesmo grau, porém sem mudança deste.
_____ 0	<i>Nenhuma Mudança</i>	Nenhuma mudança do estado inicial.
_____ +1	<i>Pequena melhora</i>	Melhorou menos de um grau em relação ao estado inicial. Nítida melhora dentro do mesmo grau, porém sem mudança deste.
_____ +2	<i>Melhora Moderada</i>	Melhorou ao menos um grau, porém menos que dois graus em relação ao estado inicial.
_____ +3	<i>Importante Melhora</i>	Melhorou dois ou mais graus em relação ao estado inicial.
_____ Z	<i>Demais comprometimentos por outras razões que não a falta de ar</i>	Apresenta capacidade de esforço físico reduzida, <b>porém</b> isso não está relacionado à falta de ar. Por exemplo, problemas músculo-esqueléticos ou dor torácica.

### **Mudança na Magnitude do Esforço**

_____ -3	<i>Importante Deterioração</i>	Redução acentuada do esforço em relação ao estado inicial, a fim de evitar falta de ar. As atividades, agora, demandam 50-100% mais tempo para serem finalizadas do que inicialmente.
_____ -2	<i>Deterioração Moderada</i>	Alguma redução do esforço, embora não tão grande quanto na categoria anterior, a fim de evitar falta de ar. Há pausas maiores em algumas atividades.
_____ -1	<i>Pequena Deterioração</i>	Não precisa de maior número de pausas para evitar falta de ar, porém realiza atividades que requerem nitidamente menos esforço do que as atividades realizadas anteriormente, a fim de evitar falta de ar.
_____ 0	<i>Nenhuma Mudança</i>	Nenhuma mudança no esforço para evitar falta de ar.
_____ +1	<i>Pequena Melhora</i>	Capaz de realizar atividades que requerem nitidamente mais esforço, sem falta de ar. Por exemplo, pode ser capaz de realizar tarefas um pouco mais rápido do que antes.
_____ +2	<i>Melhora Moderada</i>	Capaz de realizar atividades que requerem nitidamente mais esforço, com menor número de pausas e sem falta de ar. A melhora, apesar de não ser de grandes proporções, é maior do que a da categoria anterior.
_____ +3	<i>Importante Melhora</i>	Capaz de realizar atividades que requerem muito mais esforço do que antes, com menor número, se existirem, de pausas. Por exemplo, as atividades podem ser executadas 50-100% mais rápido do que no estado inicial.
_____ Z	<i>Demais comprometimentos por outras razões que não a falta de ar</i>	Apresenta capacidade de esforço físico reduzida, <b>porém</b> isso não está relacionado à falta de ar. Por exemplo, problemas músculo-esqueléticos ou dor torácica.

© 2006 Donald A. Mahler, M.D., All rights reserved

### 9.3 Saint George Respiratory Questionnaire

*Esse questionário foi traduzido e validado no Brasil por Thais Costa de Sousa, José Roberto Jardim e Paul Jones.*

Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória em pacientes portadores de DPOC no Brasil.

- ✓ Este questionário nos ajuda a compreender até que ponto a sua dificuldade respiratória o perturba e afeta a sua vida.
- ✓ Nós o utilizamos para descobrir quais os aspectos da sua doença que causam mais problemas.
- ✓ Estamos interessados em saber o que você sente e não o que os médicos, enfermeiras e fisioterapeutas acham que você sente.
- ✓ Leia atentamente as instruções.
- ✓ Esclareça as dúvidas que tiver.
- ✓ Não perca muito tempo nas suas respostas.



**PARTE 1**

Nas perguntas a seguir, **assinale aquela que identifica seus problemas respiratórios nos últimos 3 meses.**

Obs.: Assinale um só quadrado para as questões de 01 a 08:

	Maioria dos dias da semana (05-07 dias)	Vários dias da semana (02-04 dias)	Alguns dias do mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1. Durante os últimos 3 meses tossi					
2. Durante os últimos 3 meses tive catarro					
3. Durante os últimos 3 meses tive falta de ar					
4. Durante os últimos 3 meses tive "chiado no peito"					

5. Durante os últimos 3 meses, quantas vezes você teve crises graves de problemas respiratórios:

Mais de 3	3	2	1	Nenhuma

6. Quanto durou a pior dessas crises? (passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)

1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	Menos de 1 dia

7. Durante os últimos 3 meses, em uma semana considerada como habitual, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve:

Nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	Quase todos os dias	Todos os dias

8. Se você tem “chiado no peito”, ele é pior de manhã?

SIM	NÃO

## PARTE 2

Seção 1

a) Assinale um só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

É meu maior problema	Me causa muitos problemas	Me causa alguns problemas	Não me causa nenhum problema

b) Se você já teve um trabalho pago, assinale um dos quadrados:

(passe para a Seção 2, se você não trabalha)

minha doença respiratória me obrigou a para de trabalhar	
minha doença respiratória interfere (ou interferiu) com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	
minha doença respiratória não afeta (ou não afetou o meu trabalho)	

## Seção 2

As perguntas abaixo referem-se às atividades que normalmente têm provocado falta de ar em você nos últimos dias.

Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, de acordo com o seu caso:

	SIM	NÃO
sentado/a ou deitado/a		
tomando banho ou vestindo		
caminhando dentro de casa		
caminhando em terreno plano		
subindo um lance de escada		
subindo ladeiras		
praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico		

## Seção 3

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias.

Assinale com um "X" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, de acordo com o seu caso:

	SIM	NÃO
Minha tosse me causa dor		
Minha tosse me cansa		
Tenho falta de ar quando falo		
Tenho falta de ar quando dobro o corpo para frente		
Minha tosse ou falta de ar perturba meu sono		
Fico exausto/a com facilidade		

#### Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos causados pela sua doença respiratória nos últimos dias.

Assinale com um "X" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, de acordo com o seu caso:

	SIM	NÃO
Minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público		
Minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos		
Tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar		
Sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle		
Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória		
Minha doença me debilitou fisicamente, o que faz com que eu precise da ajuda de alguém		
Fazer exercício é arriscado para mim		
Tudo o que faço parece ser um esforço muito grande		

#### Seção 5

Perguntas sobre a sua medicação.

Assinale com um "X" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, de acordo com o seu caso: (passe para a Seção 6 se não toma medicamentos)

	SIM	NÃO
- minha medicação não está me ajudando muito		
- fico envergonhado/a ao tomar medicamentos em público		
- minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis		
- minha medicação interfere muito com o meu dia-a-dia		

Seção 6

As perguntas seguintes se referem às atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória.

Assinale com um "X" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta SIM se pelo menos uma parte da frase corresponde ao seu caso; se não, assinale NÃO.

	SIM	NÃO
levo muito tempo para me lavar e me vestir		
demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira		
ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar		
demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho da casa, ou tenho que parar para descansar		
quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar		
se estou apressado/a ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar		
por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar		
por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldades para fazer atividades como: carregar grandes pesos, fazer "cooper", andar muito rápido ou nadar		
por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: trabalho manual pesado, correr, nadar rápido ou praticar esportes muito cansativos.		

Seção 7

Assinale com um "X" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória no seu dia-a-dia:

(não se esqueça que SIM só se aplica ao seu caso quando você não puder fazer essa atividade devido à sua doença respiratória).

	SIM	NÃO
- praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico		
- sair de casa para me divertir		
- sair de casa para fazer compras		
- fazer o trabalho da casa		
- sair da cama ou da cadeira		

b) A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o seu problema respiratório pode impedir você de realizar (você não tem que assinalar nenhuma das atividades, pretendemos apenas lembrá-lo das atividades que podem ser afetadas pela sua falta de ar).

- Passear a pé ou passear com o seu cachorro;
- Fazer o trabalho doméstico ou jardinagem;
- Ter relações sexuais;
- Ir à igreja, bar ou a locais de diversão;
- Sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro;
- Visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças.

Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que sua doença respiratória pode impedir você de fazer:

---



---



---



---



---



---

c) Assinale com um "X" somente a resposta que melhor define a forma como você é afetado/a pela sua doença respiratória:

<input type="checkbox"/>	Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer
<input type="checkbox"/>	Me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer
<input type="checkbox"/>	Me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer
<input type="checkbox"/>	Me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer

Obrigado por responder ao questionário.

Antes de terminar, verifique se você respondeu a todas as perguntas.

## 9.4 Registro Clinical Trials

**ClinicalTrials.gov PRS**  
Protocol Registration and Results System



ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**  
Last Update: 12/22/2014 13:54

### IMT in Ventilatory Muscle Metaboreflex in COPD

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:	Federal University of Rio Grande do Sul
Collaborators:	Hospital de Clinicas de Porto Alegre
Information provided by (Responsible Party):	Danilo C Berton, Federal University of Rio Grande do Sul
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT01945398

#### ► Purpose

This research intends to evaluate if inspiratory muscle training (IMT) reduces inspiratory muscle metaboreflex through the decrease of calf vascular resistance and increase of calf blood flow in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Condition	Intervention	Phase
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Inspiratory Muscle Training	N/A

Study Type: Interventional

Study Design: Treatment, Parallel Assignment, Double Blind (Subject, Outcomes Assessor), Randomized, Efficacy Study

Official Title: Effect of Inspiratory Muscle Training in the Ventilatory Muscle Metaboreflex in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.

Further study details as provided by Danilo C Berton, Federal University of Rio Grande do Sul:

Primary Outcome Measure:

- Calf blood flow [Time Frame: 8 weeks] [Designated as safety issue: No]

Secondary Outcome Measures:

- Time to exercise tolerance (tlim) [Time Frame: 8 weeks] [Designated as safety issue: No]  
Exercise time during high intensity submaximal Cardiopulmonary exercise testing
- Maximum Inspiratory Pressure [Time Frame: 8 weeks] [Designated as safety issue: No]
- The St George's Respiratory Questionnaire [Time Frame: 8 weeks] [Designated as safety issue: No]
- Baseline Dyspnea Index/Transitional Dyspnea Index [Time Frame: 8 weeks] [Designated as safety issue: No]
- Calf vascular resistance [Time Frame: 8 weeks] [Designated as safety issue: No]  
Calf blood flow/mean arterial pressure

Estimated Enrollment: 30

Study Start Date: June 2013

Estimated Primary Completion Date: February 2015

Estimated Study Completion Date: February 2015

Arms	Assigned Interventions
<p><b>Experimental: Inspiratory Muscle Training (IMT)</b>            Patients from the inspiratory muscle training group will utilize a linear pressoric resistance equipment with an inspiratory charge of 30% of maximum inspiratory pressure (adjusted weekly), during 7 days of the week, session duration of 30 minutes, during 8 weeks.</p>	<p><b>Inspiratory Muscle Training</b>            Patients will receive IMT for 30 min, 7 times per week, for 8 weeks using Inspiratory Muscle Trainer device (PowerBreath Inc.). During training, patients will be instructed to maintain diaphragmatic breathing, with a breathing rate at 15 to 20 breaths/min. Inspiratory load was set at 30% of maximal static inspiratory pressure, and weekly training loads were adjusted to maintain 30% of the P<sub>lmax</sub>. Each week, six training sessions were performed at home and one training session was supervised at the hospital.</p>
<p><b>Placebo Comparator: Sham IMT</b>            Patients in the placebo group will be submitted to inspiratory muscle training with the same equipment as the intervention group, however without a resistance generating spring.</p>	

**Detailed Description:**

Patients will be selected from the Hospital de Clinicas de Porto Alegre's COPD ambulatory, by convenience. Afterwards, patients will be submitted to pulmonary function test (spirometry) and cardiopulmonary exercise tests (incremental and submaximal), maximal inspiratory pressure evaluation and induction of the inspiratory muscle metaboreflex through venous occlusion plethysmography. Disease specific health related quality of life questionnaire (Saint George Respiratory Questionnaire) and daily life dyspnea questionnaire (Baseline Dyspnea Index and Transitional Dyspnea Index) will be administered at the first and last visit of each subject. Patients will undergo inspiratory muscle training for 30 minutes per day, 7 times a week, for 8 weeks, with Inspiratory Muscle Trainer device (PowerBreath Inc.). There will be a weekly follow up at the institution's Clinical Research Center, where maximal inspiratory pressure (P<sub>lmax</sub>) and inspiratory training techniques will be reevaluated. After this period, tests of pulmonary function, questionnaires exercise tolerance and induction of the inspiratory muscle metaboreflex will be reevaluated.

**► Eligibility**

Ages Eligible for Study: 18 Years to 85 Years  
 Genders Eligible for Study: Both  
 Accepts Healthy Volunteers: No

**Criteria**

**Inclusion Criteria:**

Selection of subjects will be made through the Hospital de Clinicas de Porto Alegre Pneumology Service's COPD ambulatory. The inclusion criteria consist of -patients with COPD with functional confirmation through spirometry as by previously defined criteria.

Those selected must be classified as GOLD II-IV, with moderate to severe expiratory flow obstruction.

**Exclusion Criteria:**

Patients will be considered ineligible for this study if they

- develop COPD exacerbation 8 weeks prior to recruitment
- if systemic corticosteroids are utilized (in the last three months)
- if there is history of acute myocardial infarction (in the last three months)
- if there is presence of neuromuscular disease
  
- history of cardiovascular disease or active smoking (in the last 6 months)
- clinical history of peripheral vascular disease and if age is equal or superior to 85 years

**► Contacts and Locations**

**Locations**

Brazil

Hospital de Clinicas de Porto Alegre  
 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 90035-903

**Investigators**

Principal Investigator: Danilo C Berton, PhD

Hospital de Clinicas de Porto Alegre



## ► More Information

### Publications:

Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 15;176(6):532-55. Epub 2007 May 16. Review.

Aliverti A, Macklem PT. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Aug;105(2):749-51; discussion 755-7. doi: 10.1152/jappphysiol.90336.2008. Epub 2008 Mar 20.

Debigaré R, Maltais F. The major limitation to exercise performance in COPD is lower limb muscle dysfunction. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Aug;105(2):751-3; discussion 755-7. doi: 10.1152/jappphysiol.90336.2008a.

O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Aug;105(2):753-5; discussion 755-7. doi: 10.1152/jappphysiol.90336.2008b.

Neder JA, Jones PW, Nery LE, Whipp BJ. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The power-duration relationship. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):497-504.

Puente-Maestu L, García de Pedro J, Martínez-Abad Y, Ruiz de Oña JM, Llorente D, Cubillo JM. Dyspnea, ventilatory pattern, and changes in dynamic hyperinflation related to the intensity of constant work rate exercise in COPD. *Chest*. 2005 Aug;128(2):651-6.

Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, Gimenes AC, Queiroga F Jr, Berton D, Ferreira EM, Nery LE, Neder JA. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* (1985). 2008 May;104(5):1341-50. doi: 10.1152/jappphysiol.01364.2007. Epub 2008 Mar 20.

Neder JA. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles vs. lower limb muscle dysfunction vs. dynamic hyperinflation. Interpretation of exercise intolerance in COPD requires an integrated, multisystemic approach. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Aug;105(2):758-9. doi: 10.1152/jappphysiol.90336.2008e.

Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T; ATS/ERS Pulmonary

Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1390-413.

Gayan-Ramirez G, Koulouris N, Roca J, Decramer M. Respiratory and skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 201-223.

St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol*. 2000 Dec 1;529 Pt 2:493-504.

Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF, Nickle GA, Nelson WB, Dempsey JA. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1997 May;82(5):1573-83.

Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *J Physiol*. 2001 Nov 15;537(Pt 1):277-89.

Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006; 151: 242-250.

Levison H, Cherniack RM. Ventilatory cost of exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1968 Jul;25(1):21-7.

Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration*. 2001;68(3):229-39. Review.

Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, Maia J, Berton DC, Queiroga F Jr, Ferreira EM, Almeida DR, Nery LE, Neder JA. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax*. 2008 Oct;63(10):910-5. doi: 10.1136/thx.2007.090167. Epub 2008 May 20.

Chiappa GR, Queiroga F Jr, Meda E, Ferreira LF, Diefenthaler F, Nunes M, Vaz MA, Machado MC, Nery LE, Neder JA. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 1;179(11):1004-10. doi: 10.1164/rccm.200811-1793OC. Epub 2009 Mar 19.

- Berton DC, Barbosa PB, Takara LS, Chiappa GR, Siqueira AC, Bravo DM, Ferreira LF, Neder JA. Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O<sub>2</sub> delivery and utilisation during exercise in COPD. *Thorax* 2010; 65:588-93.
- Mancini D, Donchez L, Levine S. Acute unloading of the work of breathing extends exercise duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):590-6.
- O'Donnell DE, D'Arsigny C, Raj S, Abdollah H, Webb KA. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Dec;160(6):1804-11.
- Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, Ferlin EL, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 29;51(17):1663-71. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.045.
- McConnell AK, Lomax M. The influence of inspiratory muscle work history and specific inspiratory muscle training upon human limb muscle fatigue. *J Physiol*. 2006 Nov 15;577(Pt 1):445-57. Epub 2006 Sep 14.
- Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, McKenzie DC, Sheel AW. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol*. 2007 Nov 1;584(Pt 3):1019-28. Epub 2007 Sep 13.
- Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: two muscle diseases? *J Cardiopulm Rehabil*. 2004 May-Jun;24(3):137-45. Review.
- Muthumala A. Chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: one problem, one solution? *Int J Cardiol*. 2008 Mar 28;125(1):1-3. Epub 2007 Nov 26.
- Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 2011; 37: 416-425.
- Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths 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 Feb 21;47(4):757-63. Epub 2006 Jan 26.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Jul-Aug;33(4):397-406. English, Portuguese.
- Ørsted HC, Baerentsen K, Jensen VG, Kofod H, Thorn NA, Trolle D. [On the origin and benefits of amniotic fluid. [Reprint of 1797 edition]. Published with comments and notes by the Danish society of the history of pharmacy. With historical contributions by K. Baerentsen, V. G. Jensen, H. Kofod, N. A. Thorn, D. Trolle]. *Theriaca*. 1977;18:1-107. Danish.
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999 Jun;32(6):703-17.
- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999 Jun;32(6):729-37.
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999 Jun;32(6):719-27.
- St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol*. 2000 Dec 1;529 Pt 2:493-504.

Responsible Party: Danilo C Berton, MD, Federal University of Rio Grande do Sul  
 Study ID Numbers: 120489  
 Health Authority: Brazil: Ethics Committee