

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

**Efeito do Treinamento Muscular Inspiratório na Cinética de
Recuperação do Consumo de Oxigênio em Pacientes com
Insuficiência Cardíaca e Fraqueza Muscular Inspiratória:
Um Ensaio Clínico Randomizado**

Henrique Güths

Orientador: Prof. Dr. Pedro Dall'Ago

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Stein

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares
para a obtenção do título de Mestre em Ciências
Cardiovasculares*

Porto Alegre, Fevereiro de 2004

Brasil - RS

***“Não é o desafio com que nos deparamos que determina o que somos e o que estamos nos tornando, mas a maneira com que respondemos ao desafio.
Somos combatentes, idealistas, mas plenamente conscientes.
Problemas para vencer, liberdade para provar.
E, enquanto acreditarmos nos nossos sonhos, nada é por acaso”***

- Henfil –

Da mesma forma,

“As pessoas que vencem neste mundo são as que procuram as circunstâncias de que precisam e, quando não as encontram, as criam”

- Bernard Shaw -

AGRADECIMENTOS

Se hoje alcancei o sucesso, é porque pessoas maravilhosas, verdadeiras e, sobretudo, singulares também caminharam comigo, acreditando na minha capacidade.

Nesse momento tão especial, procuro entre as palavras àquela que melhor expressa esta emoção, e só encontro uma: OBRIGADO!!!

Obrigado a todos vocês que me acompanharam com carinho e estímulo, procurando amenizar minha ansiedade em cada momento de angústia ou dificuldade, mantendo-me firme diante deles. Em especial ao colega e amigo Gaspar R. Chiappa, que apesar de termos nos conhecido no início do mestrado, vivemos intensamente durante esses dois anos que se passaram, foram congressos, prêmios e até publicação internacional (*Circulation*, hein!!!). Acredito que esta amizade não aconteceu por acaso e muito mais nos está reservado (Doutorado, Pós-Doc, quem sabe?)

Obrigado àqueles que distantes me acompanharam e sonharam viver este dia e que agora, em algum lugar muito bonito estão felizes pela minha vitória.

Os professores que mais influenciaram a minha vida acadêmica não foram, necessariamente, os que sabiam mais, mas aqueles que deram o máximo de si e que me olharam frente a frente com amizade e incentivo. Não há modo de ensinar mais forte e marcante do que o próprio exemplo. Mais do que o conhecimento, o que faz o verdadeiro mestre é a dedicação.

Aos professores que, possuindo sabedoria, me transmitiram com amizade, coleguismo e dedicação: a minha gratidão. Aos que souberam suprir as limitações, doando-se por inteiro: o meu reconhecimento; aos que simplesmente me passaram o conhecimento: muito obrigado. E aos que carecendo dessa sabedoria, foram também incapazes de se doar, que não sejam julgados, mas compreendidos: o meu obrigado.

Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro e Prof. Dr. Pedro Dall'Ago, a vocês que não esqueceram e também sentiram a mesma ansiedade que agora experimento; a vocês que, na difícil arte de ensinar me induziram muitas vezes à dúvida ao invés da certeza, à crítica ao invés da passividade, e me levaram além das teorias, o meu carinho, a minha amizade e a minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Alberto Rasia, do departamento de Ciências Fisiológicas da FFFCMPA, pelo incentivo e importante auxílio nos momentos críticos finais da

elaboração desta dissertação, a minha gratidão e o meu reconhecimento pela demonstração de coleguismo e acima de tudo, pelo respeito e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Ricardo Stein, que através dos contatos feitos durante o período da especialização, e encontros quase que mensais no HCPA discutindo e amadurecendo idéias, deram asas ao projeto de mestrado. Que após varias frustrações com colegas, confiou a mim sua dedicação, incentivo e amizade. Que durante os meus momentos difíceis de decompensação “mental” soube ao mesmo tempo incentivar, orientar, tratar e aconselhar. E, que agora está atrasando suas férias por esta defesa de dissertação. MUITO, MUITO OBRIGADO!!!

Ao amor da minha vida, Cármen Eloísa Valente, muitos foram os momentos que não pudemos ficar juntos. E, quantas vezes, ao estarmos juntos não foi recíproca a minha atenção. Minha conquista hoje, também te pertence, pois, com teu estímulo, tua paciência, amizade e carinho amenizaste os momentos difíceis dessa minha jornada. TE AMO, MUITO OBRIGADO DO FUNDO DO MEU CORAÇÃO!!!

Aos meus pais, de vocês recebi o dom mais precioso do universo: a vida. Já por isso seria infinitamente grato, mas vocês não se contentaram em presentear-me apenas com ela e revestiram minha vida com amor, carinho e dedicação. Cultivaram em mim todos os valores que me transformaram num adulto responsável e consciente, iluminando meu caminho com a luz mais brilhante que puderam encontrar. Amo vocês!!!

Se vencí, alguém esteve comigo. Se nada conseguí, Ele continua junto de mim. Se persisto, verei realmente que Quem me fez continuar, sorrirá para mim mesmo que Dele, na felicidade, tenha esquecido. Que Deus nos dê a serenidade de aceitar o que não se pode mudar, coragem de mudar o que pudermos e sabedoria em conhecer as diferenças.

Este trabalho de pesquisa foi desenvolvido nas instalações do Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, financiado pela FIPE e CAPES.

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas	VIII
Lista de Figuras	X
Lista de Tabelas	XI
Lista de Anexos	XII
Resumo	XIII
1. Introdução	01
2. Revisão Bibliográfica	04
2.1 Cinética do Consumo de Oxigênio Durante o Exercício na IC	05
2.2 Cinética de Recuperação do Consumo de Oxigênio	08
2.2.1 Conceitos Históricos da Recuperação do Consumo de Oxigênio.....	08
2.2.2 Mecanismos Envolvidos na Recuperação do Consumo de Oxigênio	10
2.2.2.1 Metabolismo dos Fosfatos de Alta Energia	10
2.2.2.2 Metabolismo do Lactato após o Exercício	11
2.2.3 Recuperação do Consumo de Oxigênio na IC	12
2.3 Participação do Sistema Respiratório no Consumo de Oxigênio.....	18
2.4 Eficiência Ventilatória na IC	21
2.5 Interação Cardiopulmonar Durante o Exercício Máximo	24
2.5.1 Papel do Trabalho Ventilatório nas Variações da Pressão Intratorácica ...	24
2.5.2 Modulação da Atividade Simpática pelo Sistema Respiratório	28
2.6 Treinamento dos Músculos Ventilatórios	32
3. Hipótese	37
4. Objetivos	37
4.1 Objetivo Geral	37
4.2 Objetivos Específicos	37
5. Pacientes e Métodos	39
5.1 Participantes do Estudo	39
5.2 Delineamento do Estudo	40
5.3 Caracterização dos Grupos	40
5.4 Protocolo de Treinamento Muscular Inspiratório	40

5.5 Desfechos Avaliados	41
5.5.1 Teste de Função Pulmonar	41
5.5.2 Teste de Força Muscular Ventilatória	41
5.5.3 Teste Cardiopulmonar	42
5.5.4 Avaliação da Cinética de Recuperação do VO_2, VCO_2 e V_E	43
5.5.5 Avaliação da Eficiência Ventilatória	44
5.6 Análise Estatística	44
6. Resultados	47
6.1 Características Basais dos Pacientes Estudados	47
6.2 Efeito do TMI na Força e no Desempenho dos Músculos Inspiratórios	49
6.3 Efeito do TMI na Capacidade Funcional	52
6.4 Efeito do TMI na Cinética de Recuperação do Consumo de Oxigênio	53
6.5 Efeito do TMI na Cinética de Recuperação do Dióxido de Carbono	53
6.6 Efeito do TMI no Tempo de Recuperação das Variáveis Metabólicas e Ventilatórias	55
6.7 Efeito do TMI na Eficiência Ventilatória	56
7. Discussão	59
8. Implicações Clínicas	65
9. Limitações do Estudo	68
10. Conclusões	70
11. Referências Bibliográficas	72
12. Anexos	93
Anexo A – Termo de Consentimento Informado – Esclarecido	93
Anexo B – Teste de Pressão Inspiratória Máxima	95
Anexo C – Equações de Previsão	96
Anexo D – Artigo em Inglês	99

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP	Difosfato de Adenosina
ATP	Trifosfato de Adenosina
CO₂	Dióxido de Carbono
CVF	Capacidade Vital Forçada
DC	Débito Cardíaco
EPOC	Excesso de Oxigênio Pós-Exercício
FE	Fração de Ejeção
IC	Insuficiência Cardíaca
INR	Taxa Normalizada Internacional
PCr	Fosfocreatina
Pi	Fosfato inorgânico
PI_{Max}	Pressão Inspiratória Máxima
R	Taxa de Troca Respiratória
T_{1/2}VCO₂	Tempo de Recuperação de 50% do VCO ₂ de Pico
T_{1/2}V_E	Tempo de Recuperação de 50% da Ventilação no Pico do Exercício
T_{1/2}VO₂	Tempo de Recuperação de 50% do VO ₂ de Pico
TCP	Teste Cardiopulmonar
TMI	Treinamento Muscular Inspiratório
VCO₂	Produção de Dióxido de Carbono
VCO₂/t - inclinação	Magnitude da Cinética de Recuperação do VCO ₂
V_E	Ventilação

V_E/V_{CO_2}	Equivalente Ventilatório para o Dióxido de Carbono
VEF_1	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VO_2	Consumo de Oxigênio
VO_2 de pico	Consumo de Oxigênio no Pico do Exercício
$VO_{2\ max}$	Consumo Máximo de Oxigênio
VO_2/t – inclinação	Magnitude da Cinética de Recuperação do VO_2
VS	Volume Sistólico
W	Trabalho

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	Comportamento da cinética de recuperação do VO_2	13
FIGURA 2.	Software desenvolvido para o cálculo do $T_{1/2}VO_2$	44
FIGURA 3.	Fluxograma da entrada dos pacientes no ensaio clínico	47
FIGURA 4.	Valores da PI_{max} durante o período de repouso, no quinto e no décimo minuto após o teste cardiopulmonar, antes e após o treinamento muscular inspiratório.....	51
FIGURA 5.	Valores do VO_2 de pico antes e após o treinamento muscular inspiratório	52
FIGURA 6.	Valores da magnitude da cinética de recuperação do VO_2 nos primeiros três minutos, antes (A) e após (B) o treinamento	54
FIGURA 7.	Valores do tempo de recuperação de 50% do VO_2 de pico ($T_{1/2}VO_2$), antes e após o treinamento	55
FIGURA 8.	Valores da eficiência ventilatória analisada pela inclinação da relação V_E/VCO_2 , antes e após o treinamento	56

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Características clínicas e funcionais dos pacientes	48
TABELA 2.	Utilização de medicamentos antes e após o treinamento	49
TABELA 3.	Resultados metabólicos do teste cardiopulmonar durante e após o teste cardiopulmonar, antes e após o treinamento	57

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A.	Termo de consentimento informado – esclarecido	93
ANEXO B.	Planilhas de avaliação da PI_{max} durante o treinamento	95
ANEXO C.	Equações de previsão	96
ANEXO D.	Artigo em inglês	99

RESUMO

Título: Efeito do Treinamento Muscular Inspiratório na Cinética de Recuperação do Consumo de Oxigênio em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fraqueza Muscular Inspiratória: Um Ensaio Clínico Randomizado

Candidato: Henrique Güths

Orientador: Pedro Dall'Ago

Co-orientador: Ricardo Stein

Introdução: Pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) apresentam alterada cinética de recuperação do consumo de oxigênio (VO_2) bem como reduzida força muscular inspiratória 10 minutos após o teste cardiopulmonar (TCP). **Objetivo:** Analisar o efeito do treinamento muscular inspiratório sobre a cinética de recuperação do VO_2 em pacientes com IC e fraqueza muscular inspiratória. **Pacientes e Métodos:** Trinta e dois pacientes com IC e fraqueza muscular inspiratória foram convidados a participar de um programa de treinamento muscular inspiratório (TMI) durante 12 semanas, 7 sessões por semana com duração de trinta minutos por sessão, com incremento semanal de 30% da pressão inspiratória máxima (PI_{max}) de repouso. Foram randomizados para um grupo treinamento (TMI, n=16) e um grupo controle (CTL, n=16), ambos os grupos participaram do protocolo utilizando o Treshold Inspiratory Muscle Trainer, mas somente o grupo TMI recebeu carga inspiratória. Antes e após o TMI foram avaliadas a PI_{max} de repouso e 10 minutos após o TCP, a capacidade funcional (VO_2 de pico), a cinética de recuperação do VO_2 ($T_{1/2}VO_2$ e VO_2/t – inclinação), a eficiência ventilatória (V_E/VCO_2 – inclinação). **Resultados:** O grupo TMI melhorou a PI_{max} de repouso ($60,5 \pm 9,4$ vs $129,5 \pm 11,4$ cmH₂O, ANOVA $p < 0,0001$) e 10 minutos após o TCP ($46,3 \pm 1,7$ vs $116,2 \pm 15$ cmH₂O, ANOVA $p < 0,0001$), demonstrando a melhora no desempenho dos músculos inspiratórios após o TCP (PI_{max} 10 minutos após TCP $129,5 \pm 11,4$ vs $116,2 \pm 15$ cmH₂O, ANOVA $p < 0,06$). A capacidade funcional melhorou somente no grupo TMI ($17,2 \pm 0,6$ vs $20,6 \pm 0,7$ ml/kg.min, ANOVA $p < 0,05$) assim como a cinética de recuperação do VO_2 ($T_{1/2}VO_2$ $1,56 \pm 0,29$ vs $1,04 \pm 0,16$ min, ANOVA $p < 0,05$; VO_2/t – inclinação no primeiro minuto $0,480 \pm 0,12$ vs $0,818 \pm 0,27$ l/min.min, ANOVA $p < 0,05$). A eficiência ventilatória também melhorou no grupo TMI ($34,6 \pm 3,5$ vs $30,2 \pm 3,1$, ANOVA $p < 0,05$). **Conclusão:** Este é o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado demonstrando que, o aumento da força e do desempenho dos músculos inspiratórios após o TMI melhora a cinética de recuperação do VO_2 .

Palavras chaves: Insuficiência Cardíaca, Treinamento Muscular Inspiratório, Cinética de Recuperação do VO_2 , Capacidade Funcional.

1. INTRODUÇÃO

A disfunção muscular inspiratória tem importante papel na intolerância e limitação ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), no entanto, seus mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos. A intolerância ao exercício manifesta-se através de sintomas como a dispnéia e a fadiga muscular ventilatória. A redução da força muscular inspiratória máxima, e do desempenho dos músculos inspiratórios⁽³⁾, avaliada pela pressão inspiratória máxima ($PI_{máx}$)^(1,2), juntamente com a resposta ventilatória inadequada durante o exercício^(4,5) em pacientes com IC, reforçam a afirmação de que o sistema respiratório participa na limitação da capacidade funcional nesses pacientes.

Na IC, a origem da dispnéia pode estar associada à estimulação dos ergorreceptores, seja pela deformação da musculatura periférica (mecanorreceptores) ou pelo acúmulo de metabólitos produzidos pela atividade muscular (metaborreceptores) e parece que a ativação destes receptores aumenta o estímulo do centro respiratório^(6,7).

Portanto, o comprometimento da musculatura ventilatória pode ter fundamental importância para o desenvolvimento da sensação de dispnéia⁽⁸⁾, bem como a consequente intolerância ao exercício. Assim, a principal intervenção terapêutica que pode ser adotada em situações de fraqueza muscular inspiratória é o treinamento muscular inspiratório (TMI) que visa melhorar a força e o desempenho desses músculos em pacientes com alterações da força muscular inspiratória^(9,10) e IC⁽⁵⁾.

Além disso, a cinética de recuperação do consumo de oxigênio após esforço máximo apresenta forte associação à tolerância ao exercício em pacientes com IC^(11,12). Estudos clássicos observaram que estes pacientes apresentam tanto o tempo de

recuperação de 50% do consumo de oxigênio de pico ($T_{1/2}VO_2$)^(12,13), quanto a magnitude da cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ em relação ao tempo ($\dot{V}O_2/t$ – inclinação)^(3,12) prolongados, quando comparados com indivíduos normais.

Através da análise da espectroscopia por ressonância nuclear magnética evidenciou-se que a lenta recuperação energética dos membros exercitados participa em parte desse fenômeno⁽¹²⁾. Dessa forma, a recuperação do consumo de oxigênio segue o mesmo curso de tempo que a recuperação dos fosfatos de alta-energia^(14,15) e parece não ser alterada pela intensidade do esforço realizado^(16,17).

Da mesma forma, Nanas *et al.*,⁽³⁾ observaram que a disfunção muscular inspiratória está associada ao prolongamento da cinética de recuperação do consumo de oxigênio apenas em um subgrupo de pacientes (classe funcional de Weber C ou D). Estes pacientes apresentam uma queda da $PI_{m\acute{a}x}$ maior que 10% entre o repouso e 10 minutos após o teste cardiopulmonar.

A literatura é escassa quanto ao papel da intervenção terapêutica utilizando o TMI em pacientes com insuficiência cardíaca na tentativa de melhorar a cinética de recuperação do consumo de oxigênio, bem como a $PI_{m\acute{a}x}$ após esforço máximo. Dessa forma, este estudo tem por objetivo testar a hipótese de que o TMI melhora a cinética de recuperação do consumo de oxigênio em pacientes com IC que apresentam fraqueza muscular inspiratória de repouso bem como 10 minutos após o esforço máximo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CINÉTICA DO CONSUMO DE OXIGÊNIO DURANTE O EXERCÍCIO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

As manifestações clínicas da IC originam-se em consequência do débito cardíaco (DC) inadequado e do acúmulo de sangue a montante de um ou ambos os ventrículos. Esses mecanismos são a base das teorias de pressão anterógrada e retrógrada da IC. A IC retrógrada ocorre quando um ventrículo falha em descarregar o seu conteúdo, ocorrendo acúmulo de sangue, e elevando a pressão atrial e ventricular. Esse fato gera aumento da tensão na parede ventricular, o que sobrecarrega ainda mais um ventrículo já insuficiente. Já na IC anterógrada, relacionada à liberação inadequada de sangue para o sistema arterial⁽¹⁸⁾, a limitação funcional deve-se ao menor DC.

A tentativa de explicar os mecanismos que geram a limitação ao exercício em pacientes com IC tem sido baseada na sintomatologia de dois grupos distintos de pacientes. Um grupo caracterizado por anormalidades na musculatura esquelética, onde a limitação ao exercício está relacionada à fadiga muscular periférica. Outro, com limitações predominantemente de origem ventilatória acompanhado de dispnéia. Entretanto, os sintomas que levam a limitação ao exercício se manifestam em diferentes tipos de exercício. Estes realizados em cicloergômetros levam preferencialmente à fadiga enquanto que, quando realizados em esteira ergométrica levam à dispnéia^(19,20).

O VO_2 é limitado tanto pela capacidade de oferecer oxigênio, quanto pela habilidade de captá-lo e utilizá-lo. A sua redução está relacionada primariamente à diminuição do DC associado à menor oferta de oxigênio aos músculos, o que pode

causar fadiga devido à diminuição na perfusão muscular. Segundo a equação de Fick, os fatores determinantes do consumo de oxigênio são o DC e a extração periférica de oxigênio (dependente do sangue e do seu fluxo, mecanismos centrais e periféricos)^(21,22).

Por outro lado, em pacientes com disfunção ventricular (DV), a resposta do volume sistólico (VS) aumenta de forma inadequada durante o exercício, embora, em algumas circunstâncias, esses indivíduos possam apresentar um DC normal em repouso. Dentro dessa perspectiva, a resposta inadequada durante o exercício leva a uma diminuição do VO_2 de pico em testes que preenchem critérios de esforço máximo^(28,29,30). Vários estudos têm demonstrado que a cinética do VO_2 no início, bem como no pico do exercício, encontra-se alterada nesses pacientes^(11,31,32,33,34,35).

A elevação inadequada do VS durante o exercício, com conseqüente redução da oferta de oxigênio aos tecidos, prolonga o tempo de resposta do VO_2 no início do exercício. Esse fato reflete a alteração do DC que, devido ao prolongamento do tempo circulatório, lentifica o retorno do sangue desoxigenado da musculatura periférica. Dessa forma, o VO_2 de pico em pacientes mais graves é observado alguns segundos após o término do teste com a diminuição da intensidade do exercício. Isso não foi observado em indivíduos normais ou pacientes com IC leve a moderada, uma vez que nestes pacientes o VO_2 , após o término do exercício, retorna mais rapidamente aos valores basais. Assim, esse comportamento sugere um possível erro de 20% na avaliação prognóstica através do VO_2 de pico⁽³⁶⁾.

A presença de anormalidades histológicas na musculatura esquelética, atrofia de fibra muscular IIa⁽²³⁾, predomínio de fibra IIb^(24,25), densidade mitocondrial reduzida⁽²⁶⁾ influenciam na capacidade muscular de captar o oxigênio. Da mesma forma, a redução

da capacidade enzimática oxidativa dos músculos⁽²³⁾, redução da citocromo oxidase, citrato sintase, succinato desidrogenase⁽²⁷⁾ participam desse processo. Tais modificações sugerem uma variação do metabolismo aeróbico para o metabolismo anaeróbico nos músculos esqueléticos. Algumas das alterações nas atividades enzimáticas podem explicar as modificações no tipo de fibra encontradas nesses pacientes. Da mesma forma, as alterações bioquímicas são determinantes na tolerância ao exercício.

De fato, Belardinelli⁽³⁷⁾ sugere que a redução da capacidade funcional não é consequência somente da redução do fluxo sanguíneo muscular esquelético. O acúmulo de ácido láctico no músculo e no sangue durante o exercício é inversamente proporcional ao conteúdo de enzimas oxidativas musculares. Essa relação inversa também contribui para a limitação funcional, assim como, no músculo esquelético, as alterações intrínsecas estão presentes nos músculos ventilatórios. A presença dessas alterações, juntamente com o aumento do trabalho ventilatório, contribui para intolerância ao exercício. O treinamento físico moderado pode modificar tais fatores, melhorando a capacidade oxidativa da fibra muscular esquelética e conseqüentemente a capacidade funcional.

Assim, a lenta cinética do VO_2 em pacientes com IC pode ter relação causal tanto com a diminuição da disponibilidade do oxigênio aos segmentos musculares exercitados, como com a resposta inadequada do DC⁽³¹⁾. Porém, outros fatores relacionados à reduzida eficiência ventilatória podem contribuir para esse prolongamento⁽³⁸⁾.

2.2 CINÉTICA DE RECUPERAÇÃO DO CONSUMO DE OXIGÊNIO

O VO_2 após o exercício físico tem apresentado grande interesse científico nos últimos anos. O prolongamento e o excesso do VO_2 no período de recuperação é representado tanto pelo aumento do metabolismo pós-exercício, como pela tentativa do organismo em reajustar a homeostase de repouso pré-exercício. Com o passar do tempo, as teorias relacionadas aos fatores que influenciam o VO_2 no período de recuperação sofreram modificações devido aos avanços científicos e tecnológicos.

2.2.1 Conceitos Históricos da Recuperação do Consumo de Oxigênio (débito de O_2)

A primeira descrição da curva do VO_2 durante o exercício foi feita por Krogh e Lindhard⁽³⁹⁾, no início da década de 20. Estes autores observaram que o VO_2 no início de exercício não era suficiente para suprir a demanda energética. Dessa forma, cria-se o conceito de déficit de oxigênio, o qual teoricamente precisaria ser compensado durante o período de recuperação.

A curva de recuperação do consumo de oxigênio é caracterizada primeiramente por um declínio acelerado, seguido pela manutenção da elevação do VO_2 . Krogh e Lindhard definiram que o déficit de oxigênio durante o exercício apresentava um comportamento igual no período da recuperação⁽³⁹⁾. No avanço do conhecimento sobre esse assunto, Hill e Lupton⁽⁴⁰⁾ propuseram o clássico e original conceito de débito de oxigênio^(41,42).

Posteriormente, Meyerhoff⁽⁴³⁾ definiu que o lactato era o precursor do glicogênio e apenas uma pequena porção do lactato (20%) é oxidada, oferecendo energia para o restante (80%) ser reconvertido em glicogênio durante a recuperação da contração

muscular. As demandas metabólicas para a reconversão do lactato em glicogênio são caracterizadas por um aumento no tempo de recuperação do VO_2 .

O débito de oxigênio é necessário para “reembolsar” um déficit ocorrido no início de exercício, como descrito por Krogh e Lindhard. No início do consumo de oxigênio, o corpo não conhece a demanda energética necessária para o exercício, e o organismo recorre às reservas de energia. Assim, o débito de oxigênio é ativado para restabelecer as reservas de energia utilizadas durante o exercício^(44,45).

O comportamento da recuperação do VO_2 é curvilíneo e consiste em duas fases. Na primeira etapa, ocorre um declínio rápido, chamada de fase rápida, o que parece coincidir com a oxidação do lactato formado nos músculos. Na etapa subsequente à fase rápida, existe um declínio lento que parece ser determinado pela oxidação do lactato difundido para o sangue⁽⁴⁶⁾.

Aproximadamente uma década mais tarde, Margaria *et al.*,⁽⁴⁷⁾ após cuidadosas revisões sobre a teoria de Hill⁽⁴⁰⁾ e Meyerhoff⁽⁴³⁾, descobriram que os fosfatos de alta energia participam da recuperação da contração muscular. Com isso, postularam que o lactato não está presente no período que vai desde o início do processo de recuperação até o final da fase rápida do débito de oxigênio.

A fase inicial rápida não apresenta o envolvimento da oxidação do lactato, passando a ser chamada de débito “alático” de oxigênio. Esse grupo especulou que o período poderia ser atribuído ao processo de ressíntese dos fosfatos de alta energia gastos no início do exercício. A fase lenta passou a ser chamada de débito “lático” do oxigênio, uma vez que envolve o metabolismo do lactato. Assim, a teoria do débito de oxigênio implica num processo temporal, bem como numa relação causal entre a cinética de recuperação do consumo de oxigênio e do lactato⁽⁴⁷⁾.

2.2.2 Mecanismos Envolvidos na Recuperação do Consumo de Oxigênio

A cinética de recuperação do VO_2 , como anteriormente mencionado, classicamente divide-se em duas fases: uma fase inicial rápida com envolvimento da ressíntese dos fosfatos de alta energia e uma lenta com o metabolismo do lactato.

2.2.2.1 Metabolismo dos Fosfatos de Alta Energia. O componente rápido da cinética de recuperação do consumo de oxigênio inicia-se imediatamente após a interrupção do exercício, compreendendo o intervalo de tempo de dois a três minutos. O período pode ser explicado pela alteração na concentração de fosfocreatina (PCr) após o exercício^(48,49,50). Estudos demonstraram que a ressíntese da PCr apresenta um comportamento bifásico, ocorrendo de forma similar à recuperação do consumo de oxigênio^(15,48).

O sítio do consumo de oxigênio celular é a mitocôndria, sendo esta uma possível explicação para esse fenômeno ao nível da organela celular. Embora o controle da respiração mitocondrial esteja relativamente bem compreendido, pouco se sabe sobre a energética mitocondrial durante e após o exercício. Porém, modificações químicas e físicas ocorrem na célula muscular durante o exercício devido à contração muscular, proporcionando o aumento no VO_2 e na produção de Trifosfato de Adenosina (ATP), que persiste por algum tempo após o exercício⁽⁵¹⁾.

O controle direto da respiração mitocondrial pode ser mostrado pela concentração de adenosina difosfato (ADP), ATP, fosfato inorgânico (Pi), e PCr. Entretanto, o controle indireto pode incluir uma variedade de fatores como as catecolaminas, tirosinas, glicocorticóides, ácidos graxos, íons cálcio e a temperatura⁽⁵²⁾.

Embora o consumo de oxigênio pós-exercício possa ser controlado diretamente pelos níveis intra-mitochondriais de ADP, o fenômeno de recuperação do VO_2 não é tão simples, e outros fatores podem influenciar a respiração mitocondrial.

2.2.2.2 Metabolismo do Lactato após Exercício. O componente lento do processo de recuperação do VO_2 persiste por mais de 30 minutos após o término da fase rápida, representada por um lento declínio no VO_2 .

Margaria *et al.*,⁽⁴⁷⁾ descreveram que entre 75% a 90% do lactato produzido durante o exercício é reconvertido em glicogênio muscular no período de recuperação. No entanto, estudos recentes evidenciam que apenas 20% do lactato é utilizado para converter o ácido láctico em glicose^(53,54). Dessa forma, a idéia de que a fase lenta da recuperação do consumo de oxigênio se deve inteiramente à conversão oxidativa do lactato não é totalmente correta.

Após exercício intenso, indivíduos normais apresentam entre 40% a 60% de ressíntese do glicogênio dentro de um período de recuperação de 14 horas. Entretanto, nenhum destes estudos^(55,56) identificou o precursor do glicogênio. Da mesma forma, Brooks *et al.*,⁽⁵⁷⁾ exercitaram ratos até a exaustão, o que resultou em baixo nível de glicogênio muscular e hepático e alto nível de lactato sanguíneo e muscular. Tal fato demonstra que a remoção do lactato sanguíneo e muscular durante a recuperação não está associada à síntese do glicogênio muscular ou hepático.

Após exercícios prolongados, onde o nível de glicogênio começa a se esgotar, ao mesmo tempo em que os níveis de lactato sanguíneo e muscular aumentam moderadamente, observa-se que o lactato contribui minimamente para o processo de

ressíntese do glicogênio^(58,59). Assim, vários estudos especulam que o principal substrato para a ressíntese após o exercício é a glicose^(58,59,56,60,61,62).

2.2.3 Recuperação do Consumo de Oxigênio na Insuficiência Cardíaca

A cinética de recuperação do consumo de oxigênio em condições patológicas foi primeiramente descrita por Meakins e Long⁽⁶³⁾ em 1927. Eles observaram que os pacientes com insuficiência circulatória apresentavam um prolongamento na recuperação do VO_2 , o que mais tarde constatou-se que, quanto pior a capacidade funcional pior é a cinética de recuperação do VO_2 ⁽¹²⁾ (Figura 1). Num primeiro momento, esse fato pode ser explicado devido a alterações no DC e conseqüente dificuldade na remoção do lactato. Entretanto, com a evolução da tecnologia e do conhecimento, ainda permanecem dúvidas a respeito dos precisos mecanismos envolvidos nesse processo, bem como sua complexidade quando na presença de alterações fisiopatológicas.

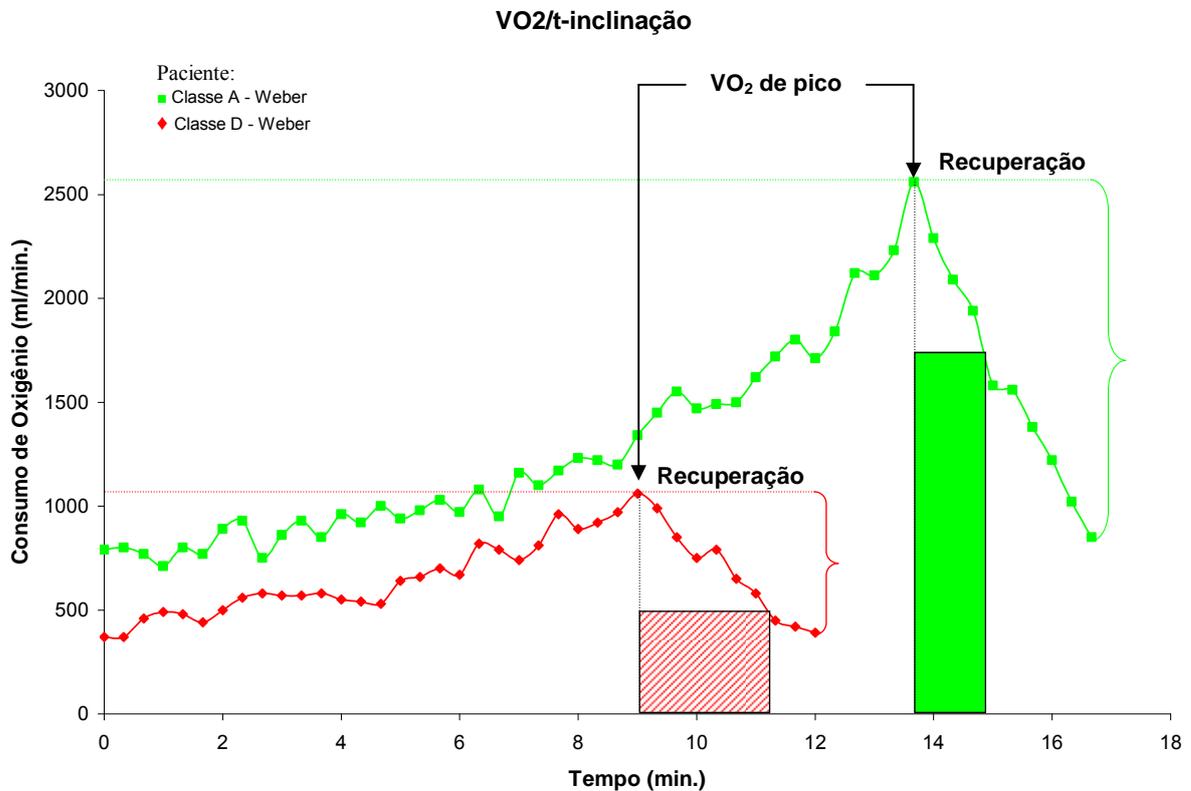


Figura 1. Comportamento da cinética de recuperação do consumo de oxigênio, entre dois (2) pacientes com classe funcional A e D. Podemos observar a diferença entre o consumo de oxigênio no pico do exercício, e o tempo (barras) e a magnitude (chaves) da recuperação do VO₂.

Segundo Sietsema *et al.*,⁽³²⁾, em pacientes com insuficiência cardíaca, o déficit de oxigênio pode ser atribuído a vários mecanismos como o prolongamento entre o consumo de oxigênio nos músculos e sua reposição pela troca gasosa pulmonar. Da mesma forma, alterações no armazenamento corporal de oxigênio, na utilização dos fosfatos de alta energia e no metabolismo anaeróbico da glicose, parecem estar envolvidas nesse comportamento.

Esses fatores influenciam a fase inicial do consumo de oxigênio caracterizada por um súbito aumento no retorno venoso e no fluxo sanguíneo pulmonar e,

conseqüentemente, no VO_2 . Em pacientes com insuficiência cardíaca, a fase inicial está prolongada, e acredita-se que os mesmos fatores estejam envolvidos no período de recuperação⁽³²⁾.

O processo de recuperação do VO_2 em pacientes com insuficiência cardíaca é complexo e sofre a influência de muitos fatores. Massie *et al.*,^(64,65), estudando as anormalidades do metabolismo muscular esquelético, evidenciaram uma lenta recuperação metabólica, demonstrada pela prolongada recuperação da PCr. O comportamento é sugestivo de alteração da fosforilação oxidativa quando avaliada pelo tempo necessário para ressintetizar 50% da PCr e pela relação da concentração de fosfocreatina normalizada $[\text{PCR}] / ([\text{PCr}] + [\text{Pi}])$. A associação com o baixo valor do pH e uma redução no nível de ATP entre 10% a 20%, dez minutos após o exercício, quando comparado a um grupo controle, fortalece esse conceito. Tais achados parecem estar associados a alterações do fluxo sanguíneo, bem como a anormalidades metabólicas intrínsecas aos músculos esqueléticos e ao tipo de fibra muscular IIb.

Cohen-Solal *et al.*,⁽¹²⁾ avaliaram a cinética de recuperação do consumo de oxigênio em 72 pacientes com insuficiência cardíaca, comparando-os com 13 indivíduos saudáveis. Do total, somente em 19 pacientes foi avaliado o metabolismo muscular através da espectroscopia por ressonância nuclear magnética. Com base no trabalho de Margaria *et al.*,⁽⁴⁷⁾ e nos achados de Massie *et al.*,^(64,65), testaram a hipótese de que a recuperação do VO_2 ocorre de forma semelhante à ressíntese energética nos músculos periféricos. Observaram que o $T_{1/2}\text{VO}_2$, bem como das variáveis ventilatórias (tempo de recuperação de 50% da ventilação de pico - $T_{1/2}\text{V}_E$) e metabólicas (tempo de recuperação de 50% da produção do dióxido de carbono - $T_{1/2}\text{VCO}_2$) estão progressivamente prolongadas na IC e associam-se à classe funcional de Weber^(12,66).

A existência de correlação entre o $T_{1/2}VO_2$ e o tempo de 50% de ressíntese da relação Pi/PCr demonstra que a cinética de recuperação do VO_2 pode ser considerada um marcador específico da resposta circulatória durante o exercício.

Nos pacientes com IC, o tempo de ressíntese da fosfocreatina é determinado não somente pela capacidade oxidativa dos músculos periféricos, mas também pelo fluxo sanguíneo^(64,66,67) e por fatores centrais como o DC e o volume sistólico. Vários estudos demonstram, em indivíduos normais, uma associação entre o aumento da contratilidade miocárdica e o aumento do VS imediatamente após o exercício devido à estimulação endógena pelas catecolaminas^(68,69,70,71). Da mesma forma, em pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo, aumentos significativos no VS e da fração de ejeção (FE) durante a fase rápida da recuperação tem sido demonstrado^(72,73). Durante a fase de recuperação, a queda da diferença artério-venosa de oxigênio enquanto o DC permanece elevado^(72,73,74) sugere que o excesso de oxigênio pós-exercício se deve muito mais ao DC que à diferença artério-venosa de oxigênio.

Pacientes com excesso do débito cardíaco durante a fase rápida de recuperação⁽⁷⁵⁾ apresentam alta resistência vascular sistêmica, baixo VS, baixo DC e elevada pressão média da artéria pulmonar no pico do exercício. Esse comportamento do débito cardíaco após o exercício deve-se ao aumento no volume sistólico durante a recuperação. Koike *et al.*,⁽⁷²⁾ observaram que pacientes com infarto do miocárdio apresentam um efeito rebote do VS após o exercício. A elevação é resultado da redução do volume sistólico final e aumento da fração de ejeção durante a recuperação.

Assim, o aumento do volume sistólico, durante a fase rápida recuperação em pacientes com excesso de débito cardíaco, é resultado da imediata redução da pós-

carga e da lenta diminuição da estimulação simpática cardíaca demonstrada pela elevação dos níveis de catecolaminas plasmáticas^(76,77).

Poucos estudos enfocaram a importância da recuperação da ventilação nos pacientes com insuficiência cardíaca e sua possível implicação no componente de recuperação do consumo de oxigênio⁽¹²⁾. Entretanto, Silveira *et al.*,⁽⁷⁸⁾ propuseram que a eliminação do dióxido de carbono (CO₂), resultante da degradação do ácido láctico, pode interferir na recuperação da ventilação aos valores basais através da retenção de CO₂. Esses autores relatam que há dependência não só da integridade do sistema circulatório e ventilatório, mas também do metabolismo do lactato. Assim, qualquer envolvimento de um desses fatores, bem como a diminuição do débito cardíaco e a diminuição do retorno venoso aos pulmões podem contribuir para o prolongamento na liberação do CO₂, mantendo a estimulação da ventilação no período de recuperação.

Em 1999, Nanas *et al.*,⁽³⁾ estudaram a implicação do componente ventilatório numa visão diferente. A limitação ao exercício nos pacientes com IC em parte acontece por fadiga e dispnéia e, em alguns pacientes, a $PI_{máx}$ mostrou-se reduzida após o exercício. Avaliaram ainda, o comportamento da força muscular inspiratória entre o repouso e 10 minutos após o teste de esforço para testar sua associação à cinética de recuperação do consumo de oxigênio. Nesse estudo, observaram que no subgrupo de pacientes que apresenta uma queda da $PI_{máx}$ maior que 10% no décimo minuto após o exercício, a magnitude da recuperação do VO₂ no primeiro minuto encontra-se diminuída. Esse fato correlaciona-se positivamente com a $PI_{máx}$ 10 minutos após o exercício ($VO_2/t - slope$, $r = 0,39$; $p=0,003$).

Esse índice utilizado por Nanas *et al.*,⁽³⁾ para quantificar o desempenho dos músculos ventilatórios mostrou-se progressivamente maior conforme com a gravidade

da doença, assim como a cinética de recuperação do VO_2 . Por outro lado, a presença de redução da $\text{PI}_{\text{máx}}$ 10 minutos após o exercício é considerada um reflexo do componente de fadiga de baixa frequência.

Vários estudos^(13,79,80) demonstram que quanto mais prolongada for a cinética de recuperação do consumo de oxigênio, pior será o prognóstico desses pacientes. Os pacientes que o valor de $T_{1/2}\text{VO}_2$ for maior que 200 segundos ou a diferença for menor que 8,6 ml/kg.min entre o VO_2 no pico do exercício e aos 150 segundos de recuperação apresentam pior prognóstico.

No mesmo sentido, deGroote *et al.*,⁽¹³⁾ demonstraram, através de um índice de recuperação do VO_2 (relação entre o consumo total de oxigênio durante o exercício e o consumo total durante a recuperação), que os pacientes que tinham um valor maior que 2,5 apresentavam pior prognóstico.

Embora o objetivo principal da terapêutica para os pacientes com IC seja reduzir a mortalidade e melhorar a capacidade ao exercício durante as atividades de vida diária, a diminuição da recuperação do VO_2 após o exercício pode ter importante benefício na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

O efeito do treinamento físico na recuperação do VO_2 em pacientes com IC pós Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) recente demonstra que, após 2 meses de treinamento físico de alta intensidade (60-70% VO_2 pico), os pacientes treinados não apresentaram melhora na cinética de recuperação do consumo de oxigênio apesar de significativo aumento no VO_2 de pico⁽⁸¹⁾ (32%). Myers *et al.*,⁽⁸¹⁾ acreditam que o resultado deve-se ao tamanho da amostra estudada (n=24) e que as adaptações de troca gasosa ventilatória nesse grupo de pacientes manifestam-se somente durante o exercício, mas não durante a fase de recuperação.

Nanas *et al.*,⁽³⁾ acreditam que a principal limitação da utilização do $T_{1/2}VO_2$ e do tempo constante para o estudo da cinética de recuperação do VO_2 é que tais medidas representam todo o período da recuperação ao invés da fase rápida (componente “alático”) da recuperação. Por outro lado, a utilização da relação VO_2/t – inclinação (nos primeiros 3 minutos) descreve toda cinética de recuperação do oxigênio durante a fase rápida e reflete com maior precisão os mecanismos oxidativos de ressíntese dos fosfatos de alta-energia⁽⁸²⁾.

Com base nos aspectos acima discutidos, podemos observar que permanecem contraditórias e pouco compreendidas as informações a respeito da cinética de recuperação do consumo de oxigênio em pacientes com insuficiência cardíaca. Da mesma forma, ainda são escassas as informações na literatura científica no que diz respeito ao papel ou do envolvimento da musculatura inspiratória nesse fenômeno.

2.3 PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO NO CONSUMO DE OXIGÊNIO

Gaesser e Poole⁽⁸³⁾ observaram que a elevação da ventilação (V_E) está associada ao aumento do trabalho mecânico e, por conseqüência, com o incremento no VO_2 dos músculos ventilatórios. Esse aumento, durante o componente lento do consumo de oxigênio durante o exercício, sugere a contribuição da ventilação para o desenvolvimento desse componente. De fato, Candau *et al.*,⁽⁸⁴⁾ avaliaram o papel do aumento na V_E durante a fase III da cinética do consumo de oxigênio e demonstraram que o aumento desta durante o exercício de intensidade, correspondente a 95% da potência aeróbica máxima, representa aproximadamente 24% da amplitude do componente lento do VO_2 .

Sendo assim, acredita-se que a participação dos músculos ventilatórios no consumo de O_2 nessa fase possa estar associada aos seguintes fatores: primeiro, os músculos ventilatórios sustentam grandes cargas de trabalho durante exercício intenso de carga constante. Para manter altos níveis de V_E ^(85,86,87), parte do débito cardíaco (14% a 16%) é direcionado para tais músculos⁽⁸⁶⁾; segundo, a composição dos músculos ventilatórios em relação à presença da isoforma da miosina de cadeia pesada é semelhante àquela dos músculos periféricos dos membros inferiores^(88,89). Portanto, o recrutamento progressivo das fibras de contração rápida na musculatura ventilatória durante tal sobrecarga poderia contribuir para esse evento.

Recentemente, Garra *et al.*,⁽⁹⁰⁾ testaram a hipótese da relação direta entre o trabalho muscular ventilatório e o componente lento do VO_2 em indivíduos normais treinados. Os autores utilizaram a adição de resistência inspiratória durante o exercício, bem como testaram se os músculos ventilatórios se comportam da mesma forma como os músculos periféricos durante o exercício intenso. Eles observaram que os indivíduos que tiveram adição de resistência inspiratória de 15 cmH₂O durante o exercício apresentaram um aumento no VO_2 de pico de 14%. Da mesma forma, houve um aumento na amplitude do componente lento do VO_2 de 27%, quando comparado aos indivíduos do grupo controle, os quais não receberam carga inspiratória adicional.

O aumento na amplitude do componente lento do VO_2 é observado em diferentes intensidades de exercício. Estudos^(91,90,92) evidenciaram amplitudes de 0,22, 0,67, 0,88 e 0,96 l/min em intensidades de 75%, 80%, 85% e 100% do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), respectivamente. Tal achado demonstrou que a amplitude do componente é dependente da intensidade do exercício^(93,94,95). É muito importante salientar que essa necessidade extra de O_2 , durante o exercício, a qual aparece em

intensidades acima do primeiro limiar ventilatório, representa um prolongamento no tempo e uma diminuição na magnitude da cinética de recuperação do consumo de oxigênio⁽⁹⁶⁾.

A adição de carga inspiratória durante o exercício não somente aumentou o trabalho dos músculos ventilatórios como participou da modificação do trabalho cardíaco, devido a alterações na pressão intratorácica. Sabe-se que, sob altas pressões intratorácicas, ocorre à diminuição do retorno venoso. Por outro lado, a redução da pressão intratorácica ocasiona uma elevação da pós-carga, aumentando o trabalho cardíaco. O aumento da carga inspiratória está associado a pressões intrapleurais mais subatmosférica no pico da inspiração, e justamente esse comportamento da pressão intrapleural pode facilitar o retorno venoso e diminuir o trabalho cardíaco. Porém, o efeito no DC pode ser dependente de modificações na magnitude da diferença da pressão pleural em cada ciclo ventilatório ou na variação da pressão pleural média^(97,98).

A resposta ventilatória (ΔV_E) aumenta de forma semelhante do princípio ao fim do componente lento do VO_2 em indivíduos com ou sem adição de carga inspiratória. No entanto, o VO_2 nessa mesma situação aumenta somente nos indivíduos que receberam adição de carga inspiratória. Esse fato demonstra que os músculos ventilatórios participam do aumento do VO_2 . Por esse motivo, parece que os músculos ventilatórios se comportam de forma similar aos músculos periféricos em relação ao componente lento do VO_2 ⁽⁹⁰⁾.

2.4 EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os mecanismos fisiológicos responsáveis pela sensação de dispnéia não estão completamente esclarecidos. Na presença de doenças, a ativação precoce desses mecanismos resulta no aparecimento da dispnéia nas fases iniciais da atividade física. Em casos mais graves, a dispnéia em repouso limita ainda mais as atividades da vida diária, tornando o paciente completamente dependente⁽⁹⁹⁾.

A fraqueza da musculatura ventilatória, freqüentemente encontrada em pacientes com IC^(1,2,3,5,100), pode estar também implicada na sensação de dispnéia⁽¹⁰⁰⁾. Mancini *et al.*,⁽¹⁰¹⁾ demonstraram hipóxia na musculatura ventilatória durante exercício em pacientes com IC, sugerindo a presença de baixa perfusão da musculatura. Esta hipóxia durante o exercício⁽⁸⁵⁾ faz com que aumente o trabalho ventilatório⁽⁸⁷⁾, reduza a resistência⁽¹⁰²⁾ e diminua a força dos músculos ventilatórios^(102,103). Portanto, a redução da força muscular ventilatória pode refletir no aumento do trabalho do diafragma e desencadear a sensação de dispnéia⁽¹⁰⁴⁾.

Nas circunstâncias de limitado débito cardíaco e fraqueza da musculatura inspiratória, os músculos inspiratórios e periféricos passam a competir pelo aporte sangüíneo, na tentativa de manter uma ventilação adequada. Diante disso, os músculos ventilatórios⁽¹⁰⁵⁾ podem desenvolver fadiga durante o exercício.

Outra situação importante é que, em volumes pulmonares elevados durante o exercício, o trabalho elástico da inspiração aumenta consideravelmente, o que pode ser particularmente prejudicial ao paciente com IC, devido à redução da complacência, aumentando, assim, o trabalho da ventilação⁽¹⁰⁶⁾. Associado a esse fato, a presença de fraqueza da musculatura inspiratória pode aumentar a demanda metabólica para os músculos inspiratórios, o que por sua vez diminui a sua capacidade em gerar pressões

intratorácicas subatmosféricas, dificultando ainda mais o retorno venoso ao ventrículo esquerdo⁽¹⁰⁷⁾. Acredita-se que a participação da disfunção muscular inspiratória não esteja somente relacionada à sensação de dispnéia, mas também relaciona-se à limitação da capacidade ao exercício em pacientes com IC⁽¹⁰⁷⁾.

Durante o exercício, os pacientes com IC apresentam um aumento da V_E relacionado ao aumento precoce da produção de lactato, resultando num incremento no fluxo do CO_2 .^(20,38,108,109) A intensidade da resposta ventilatória ao exercício está relacionada ao VCO_2 e o papel primordial da V_E é remover o CO_2 produzido periféricamente, com finalidade de manter o pH estável. Os mecanismos envolvidos na resposta ventilatória ao exercício são multifatoriais, mas o controle ventilatório anormal e a resposta hemodinâmica alterada são os mais associados à hiperventilação durante o exercício.

Se a VCO_2 for considerada o principal estímulo para a ventilação, entende-se que a maior inclinação da relação V_E/VCO_2 é causada pelo aumento do espaço morto ventilatório^(38,110). Em situações de aumento exagerado da frequência respiratória (hiperpnéia), grande parte do volume de ar corrente corresponde ao espaço morto. Esta resposta ventilatória anormal reduz a V_E .

A hiperpnéia reflete uma resposta da multiplicidade de estímulos químicos e neurológicos. Estímulos que podem ser tanto centrais quanto periféricos, com intuito de manter o equilíbrio ácido-básico sistêmico e a homeostase das tensões gasosas arteriais⁽¹¹²⁾. Portanto, a ventilação pulmonar será tanto maior conforme for a taxa de produção periférica de CO_2 (seja pelo metabolismo anaeróbico ou pelo tamponamento do lactato)⁽¹¹²⁾.

Contudo, a inclinação da relação V_E/V_{CO_2} , que se encontra aumentada em pacientes com IC, é utilizada em associação ao VO_2 de pico no importante processo de estratificação de risco. Em especial para os pacientes que apresentam reduzida capacidade funcional (ponto de corte do VO_2 de pico em 14 ml/kg.min.) com indicação a transplante cardíaco^(112,113). Outros estudos demonstram a consistência dessa relação em prever desfechos como hospitalização⁽¹¹⁴⁾ e mortalidade^(115,116). Gitt *et al.*,⁽¹¹⁷⁾ observaram que a associação do valor do VO_2 no primeiro limiar ventilatório ao valor da relação do V_E/V_{CO_2} - inclinação, melhora a identificação de pacientes de alto risco para mortalidade. Aqueles pacientes, com valor do VO_2 no primeiro limiar ventilatório menor que 11 ml/kg.min associado ao V_E/V_{CO_2} - inclinação maior que 34, apresentam um risco relativo de morte de 9,6 vezes e taxa de mortalidade de 22% quando comparado àqueles com valores de melhor prognóstico.

Entretanto, permanecem questionamentos sobre qual o melhor método para a análise dessa relação, uma vez que não é linear após o ponto de compensação respiratória. O aumento desproporcional da V_E em relação ao V_{CO_2} está relacionado à pressão parcial de CO_2 arterial, à queda do pH e à incapacidade do bicarbonato em tamponar o CO_2 produzido⁽¹¹⁸⁾. Tabet *et al.*,⁽¹¹⁶⁾ utilizaram a comparação de duas metodologias para análise da relação V_E/V_{CO_2} - inclinação.

Analisando os dados abaixo do ponto de compensação respiratória (correspondente a primeira parte linear da relação), a relação perdeu valor prognóstico. Isso sugere que as informações com importância prognóstica encontram-se na análise do padrão ventilatório nos últimos minutos do exercício, justamente quando ocorre a súbita elevação da V_E em resposta à acidose.

No mesmo estudo, os pacientes que apresentaram uma relação linear simples, durante todo o exercício, eram aqueles com doença mais grave, com pior classe funcional (NYHA), baixo $\dot{V}O_2$, ou baixa potência circulatória no pico do exercício. De forma contrária, os pacientes com menor gravidade, assim como em indivíduos normais, apresentaram uma relação bi-linear da inclinação V_E/VCO_2 ⁽¹¹⁶⁾.

Logo, a utilização de todos os dados do exercício parece ser o melhor método para a análise do V_E/VCO_2 – inclinação, pois engloba a fase final de hiperventilação demonstrando maior valor prognóstico.

2.5 INTERAÇÃO CARDIOPULMONAR DURANTE O EXERCÍCIO MÁXIMO

2.5.1 Papel do trabalho ventilatório nas variações da pressão intratorácica

As modificações encontradas no trabalho ventilatório com a adição ou diminuição de carga aos músculos ventilatórios que afetam o desempenho ao exercício são atribuídas a diferentes fatores: primeiro, as modificações na troca e no transporte de gases (O_2 e CO_2) entre o sistema respiratório e os músculos periféricos; segundo, a presença de fadiga dos músculos ventilatórios; terceiro, a percepção de esforço muscular (músculos periféricos dos membros inferiores)⁽⁸⁷⁾.

O trabalho dos músculos ventilatórios está diretamente relacionado à resposta cardiovascular durante o exercício máximo. Muitos estudos têm demonstrado a influência do trabalho muscular ventilatório no VS, na resposta do DC e na competição pela distribuição do fluxo sanguíneo entre esses músculos e a musculatura periférica^(85,86).

Inicialmente, a correlação entre o aumento do trabalho ventilatório e a diminuição do fluxo sanguíneo periférico reflete uma relação de causa e efeito significativa. Porém o aumento ou diminuição de carga ventilatória não exerce influências adicionais somente no débito cardíaco ou na vasoreatividade nos músculos dos membros inferiores. Efeitos adicionais decorrentes da variação na pressão intratorácica também participam dessas alterações⁽⁸⁵⁾, como discutiremos a seguir.

Variações da pressão intratorácica e da pressão transmural ventricular durante o exercício que modificam tanto a pré-carga quanto a pós-carga (e portanto os volumes diastólico e sistólico finais) são fatores que modulam a função do sistema cardiovascular⁽⁹⁸⁾. Durante o exercício máximo, variações subatmosféricas ou supratmosféricas ocorrem na pressão intratorácica (10 a 15 cmH₂O). Essas variações, de acordo com a sua intensidade, podem realçar as mudanças no volume sistólico ventricular direito e esquerdo^(119,120,121,122). É importante salientar a importância de se conhecer o efeito dominante dessas variações de pressão que atuam sobre o retorno venoso (pré-carga) ou na pressão transmural ventricular (pós-carga).

Durante o exercício máximo, em situações onde a carga aos músculos inspiratórios foi diminuída, observa-se um aumento na condutância vascular periférica, no fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, no transporte de oxigênio para os músculos periféricos. Entretanto, essa resposta é observada de forma contrária em situações onde se aumenta a carga ventilatória^(85,86).

Com aumento da carga ventilatória, esses efeitos tornam-se maiores e substanciais devido a modificações na resistência vascular periférica e na perfusão, apesar do débito cardíaco permanecer inalterado⁽⁸⁷⁾. Outro fator associado é a diminuição no fluxo sanguíneo periférico em resposta ao predomínio do fluxo nos

músculos ventilatórios^(85,87). Portanto, estas mudanças no fluxo sanguíneo local dos membros inferiores, durante o exercício máximo, devido ao aumento da carga inspiratória, pode ter importante papel no efeito do transporte de O₂ e na remoção do CO₂ dos músculos e conseqüentemente na sua fadigabilidade.

Por outro lado, a fadiga dos músculos ventilatórios (especificamente do diafragma), pode ser causada por exercício sustentado de alta intensidade quando este excede 85% do máximo. Nestas condições de esforço em que o diafragma é exigido e aproxima-se gradativamente ao estado de fadiga, ocorre o progressivo recrutamento da musculatura ventilatória acessória. O exercício também estimula os ergorreceptores pelo acúmulo de produtos do metabolismo muscular excitando os centros respiratórios⁽¹²³⁾, podendo induzir ainda a uma congestão capilar pulmonar, por aumento da vasoconstrição causada pela hipóxia pulmonar. Esse mecanismo ativa os receptores de estiramento localizados no pulmão e têm como conseqüência, uma resposta ventilatória aumentada⁽¹²⁴⁾.

O aumento da ventilação, devido à atividade quimiorreflexa, sobrecarrega os músculos ventilatórios, levando à fadiga e à sensação de dispnéia. Esses fatores limitam a capacidade do exercício. Além disso, a presença freqüente de alterações na mecânica da ventilação em função do padrão ventilatório restritivo, resultam no aumento do trabalho elástico em função da diminuição da complacência pulmonar⁽¹²¹⁾.

Este comportamento pode levar à hipoventilação alveolar com conseqüente redução do transporte do O₂ e remoção do CO₂ sistêmicos, devido ao aumento do espaço morto secundário ao padrão de taquipnéia pela falência da bomba ventilatória. Isso pode ser revertido com a diminuição do trabalho diafragmático através da utilização

da ventilação por pressão positiva não invasiva⁽¹²⁵⁾ e pelo treinamento muscular inspiratório^(5,101).

Indiretamente, a fadiga diafragmática pode influenciar o desempenho ao exercício pela redução da relativa contribuição do diafragma e promover maior recrutamento da musculatura acessória. Essas alterações no padrão de recrutamento muscular levam a uma deformação da parede torácica, a ineficiência mecânica para a ventilação e a um aumento na demanda sanguínea e metabólica para os músculos ventilatórios. Como consequência, o aumento do trabalho dos músculos ventilatórios desencadeia um aumento da aferência sensorial ao sistema nervoso central e, portanto, eleva a percepção e sensação do esforço dos músculos ventilatórios^(86,87).

Têm sido proposto que os músculos ventilatórios são agentes moduladores da sensação de dispnéia⁽¹²⁶⁾. Realmente, tem se tentado unificar o mecanismo de dispnéia baseado na função da musculatura ventilatória. A sensação de dispnéia ocorre quando a atividade dos músculos ventilatórios está aumentada ou quando os músculos apresentam fraqueza. Os músculos ventilatórios possuem capacidade de perceber o esforço, a tensão gerada, o alongamento e a fadiga através de receptores específicos, como os órgãos tendinosos de golgi, o fuso muscular e os receptores localizados nas articulações assim como nas terminações nervosas. Esses receptores podem estar envolvidos na sensação de dispnéia, que ocorre quando o esforço ventilatório for inusitadamente aumentado. Se houver fraqueza muscular inspiratória, as variações de volumes pulmonares, que são dependentes da força dos músculos ventilatórios, podem resultar em diferentes percepções de carga e aumentar a sensação de dispnéia⁽¹²⁶⁾.

A adição ou diminuição de carga aos músculos ventilatórios oferecem substanciais efeitos na percepção de esforço dos músculos ventilatórios e dos membros

inferiores. As origens da percepção do desconforto muscular ventilatório e dos músculos esqueléticos periféricos têm muitas semelhanças. Tanto nos músculos ventilatórios quanto nos músculos esqueléticos, o padrão de recrutamento em função do tempo é semelhante, isto é, quanto maior a intensidade do exercício maior é a geração de força por esses músculos. Esta característica perdura até o desenvolvimento da fadiga^(86,87,127,128).

O desenvolvimento de fadiga é um dos fatores que aumenta a percepção de esforço. Além disso, a percepção de esforço nos músculos ventilatórios e nos músculos periféricos pode surgir através da ativação das aferências musculares do tipo III e IV, e pelo acúmulo de metabólitos musculares⁽¹²⁷⁾. Quando estimuladas, provocam respostas cardiovasculares e respiratórias caracterizadas por aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, do débito cardíaco, da ventilação e da atividade simpática⁽¹²⁸⁾.

O'Donnell *et al.*,⁽¹²⁹⁾ demonstraram significativos efeitos da diminuição do trabalho dos músculos ventilatórios na redução da percepção do desconforto nos músculos periféricos, com conseqüente prolongamento no tempo de exercício em pacientes com IC. Esse grupo sugere que o trabalho muscular ventilatório não foi o maior determinante para a dispnéia, mas muito do desconforto ventilatório pode ser originado com a limitação do fluxo expiratório e com a hiperventilação durante o exercício de moderada intensidade.

2.5.2 Modulação da atividade simpática pelo sistema respiratório

A origem do aumento da ventilação, da contratilidade cardíaca e da descarga simpática, durante o exercício, tem sido apresentada por duas classes de mecanismos neurais. A primeira envolve a ativação direta das áreas motoras, ventilatórias e

autonômicas do sistema nervoso central pelas vias cerebrais que ocorrem no início do exercício^(130,131,132). A segunda classe são mecanismos de uma rede de reflexos que podem ativar as áreas ventilatórias e autonômicas através de aferências vindas da periferia^(133,134,135).

Em condições normais, o DC eleva-se rápido e linearmente junto ao aumento do VO₂. O fluxo sanguíneo é distribuído das áreas inativas vasoconstritas para áreas ativas vasodilatadas como a musculatura esquelética e o miocárdio, ao mesmo tempo em que a pressão arterial média é mantida entre 10 a 15 mmHg acima dos valores de repouso. Essas duas respostas rápidas e precisas do sistema cardiovascular ao exercício são mediadas por mecanismos autonômicos.

As aferências musculares do tipo III e IV, cujos receptores são terminações nervosas não capsuladas que são ativadas no início do exercício, são chamadas de ergorreceptores pois são estimulados pelo trabalho muscular. Os ergorreceptores são divididos em mecanorreceptores (sensíveis à deformação mecânica das unidades músculo-tendinosas e pela distensão venosa) e metaborreceptores (sensíveis ao acúmulo de metabólitos relacionados ao trabalho muscular)⁽¹³⁶⁾. A ativação de aferências pode modificar a frequência cardíaca, a pressão arterial sanguínea, o débito cardíaco, o volume sistólico, a ventilação e a atividade simpática^(135,137,138,139), porém sua ação é mais marcada no leito vascular sistêmico⁽¹⁴⁰⁾.

O resultado da excitação simpática causa vasoconstrição no leito vascular esplânico, renal e mesentérico, além dos músculos esqueléticos inativos, diminuindo o fluxo sanguíneo regional. Por outro lado, porém ao mesmo tempo, ocorre a ação vasodilatadora nos músculos esqueléticos ativos e no miocárdio, aumentando o fluxo

sanguíneo regional e distribuindo o débito cardíaco para as regiões de maior demanda metabólica^(135,138,140).

O diafragma é ricamente innervado por grupos de fibras nervosas aferentes do tipo III e IV, e os músculos intercostais expiratórios apresentam muitas fibras sensoriais não-mielinizadas^(141,142). Estudos em animais^(141,143,144) demonstraram que a presença de fadiga diafragmática associa-se com um aumento da atividade de fibras frênicas aferentes de pequeno diâmetro e de fibras do grupo tipo IV tempo-dependente

A estimulação elétrica ou farmacológica de fibras frênicas aferentes em animais utilizando injeções de ácido láctico ou isquemia muscular diafragmática aumenta a atividade simpática em conjunto com a resistência vascular em muitos leitos vasculares, incluindo a musculatura periférica, sistema renal e vasos coronários^(145,146,147). Esse comportamento mostra que o diafragma possui fibras aferentes sensíveis a estímulos metabólicos e mecânicos que, quando estimulados, são capazes de produzir vasoconstrição simpática.

O aumento do fluxo sanguíneo na musculatura periférica, durante o exercício, em condições fisiológicas normais, é comprometido pelo redirecionamento do fluxo sanguíneo para os músculos ventilatórios ativos. Na IC, existe um redirecionamento maior que o esperado para os músculos ventilatórios, na tentativa de suprir sua demanda. Esse fato pode ser justificado pelo aumento da resposta vasoconstritora (ativação simpática) que induz, reflexamente, o aumento da resistência vascular periférica⁽¹²⁸⁾.

Como na IC já existe um aumento da atividade simpática periférica e o fato acima mencionado está presente, ocorre uma potencialização da atividade simpática periférica pela sobrecarga dos músculos ventilatórios. O potencial mediador das

flutuações na atividade simpática durante a V_E se direciona a pequenas variações na pressão sanguínea sistêmica e no volume pulmonar. A modulação ventilatória pela atividade nervosa simpática aumenta conforme aumentar o volume corrente acima do normal (eupnéia), com sensibilidade ao aumento do volume pulmonar expiratório final⁽¹⁴⁸⁾.

Em pacientes pós-transplante pulmonar, onde houve perda da inervação sensorial do pulmão abaixo da carina, evidencia-se perda da função do reflexo de estiramento de Hering-Breuer. Dessa forma, estes pacientes não mostram aumento da atividade simpática com elevações do volume de ar corrente como em indivíduos normais⁽¹⁴⁸⁾.

A maior influência da aferência dos receptores de estiramento pulmonar pode estar em modular a resposta simpática, decorrente da atividade dos barorreceptores. Estudos experimentais com manipulação da pressão no seio carotídeo em humanos mostraram que a sensibilidade do sistema nervoso simpático sob influências dos barorreceptores flutua durante a V_E com maior amplitude em baixos volumes pulmonares, onde a atividade simpática é maior⁽¹⁴⁹⁾. Provavelmente, esse fato é em parte responsável pelas variações da pressão diastólica em qualquer volume pulmonar ou vice-versa^(150,151).

Da mesma forma, as variações da pressão intratorácica e da pressão transmural podem afetar diretamente os barorreceptores aórticos. O maior ou o menor grau de atividade desses receptores determina a atividade simpática periférica. Outro fator importante na atividade cardíaca é a influência dos mecanoreceptores ventriculares, sensíveis à pressão de enchimento ventricular dependente do retorno venoso⁽¹⁵²⁾, que também é influenciado pela atividade simpática.

2.6 TREINAMENTO DOS MÚSCULOS VENTILATÓRIOS

A contribuição da função do músculo ventilatório na capacidade do exercício tem sido observada em pacientes com IC submetidos a programa de TMI. Os resultados dos estudos têm demonstrado que o maior benefício está na melhora da força e no desempenho dos músculos ventilatórios, resultando em um aumento da tolerância ao exercício e uma melhora da qualidade de vida⁽⁵⁾. Após programa de TMI, Mancini *et al.*,⁽⁵⁾ observaram aumento do VO₂ de pico.

Entretanto, analisando o estudo, verifica-se que houve um aumento na dosagem de diuréticos (47mg para 150mg, $p < 0,05$) durante o período de treinamento. Esse fato poderia contribuir para a melhora da capacidade de exercício, já que torna o meio de troca gasosa mais eficiente. Além disso, existem evidências sobre o papel da digoxina⁽¹⁵³⁾ e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)^(154,155) sobre a força da musculatura ventilatória e da capacidade de exercício e, ainda, dos beta-bloqueadores sobre a redução da resposta ventilatória ao exercício⁽¹⁵⁶⁾. Todos esses fatores podem contribuir para aumento na função muscular ventilatória e podem aumentar a capacidade ao exercício, reduzindo a percepção da dispnéia, além de melhorar a qualidade de vida de pacientes com IC⁽¹⁵⁷⁾.

Leith e Bradley⁽¹⁵⁴⁾ foram os primeiros a discutir o uso de um programa de treinamento muscular inspiratório. O TMI tem sido considerado um potencial agente modificador das anormalidades dos músculos inspiratórios^(5,10,158), aumento de força e resistência, melhora da dispnéia e da qualidade de vida. Usualmente as indicações do TMI direcionam-se para doenças como insuficiência cardíaca⁽⁵⁾, doenças neuromusculares⁽¹⁵⁹⁾, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma^(9,160) e desmame difícil da ventilação mecânica⁽¹⁵⁹⁾. Cabe salientar que a doença não deve ser o fator

determinante da necessidade e indicação do treinamento muscular e, sim a presença de fraqueza muscular inspiratória.

Para que ocorram benefícios fisiológicos com o treinamento, é necessário um estímulo apropriado que leve a adaptações funcionais nos músculos ventilatórios. Esse estímulo apropriado deve respeitar os três princípios básicos do treinamento muscular esquelético: sobrecarga, especificidade e reversibilidade. O princípio da sobrecarga significa que os músculos devem ser solicitados em níveis superiores ao normal para que as células musculares aumentem em tamanho ou capacidade funcional. A essência da especificidade implica que o treinamento deve ser direcionado especificamente para as propriedades do músculo, ou seja, diferentes rotinas de treinamento são necessárias para obter força ou resistência⁽⁹⁾. Outro fator envolvido nesse princípio é que somente os músculos que participam ativamente do treinamento obtêm benefícios fisiológicos. Já o princípio da reversibilidade afirma que os efeitos do treinamento são transitórios e reversíveis. Portanto, quando os benefícios necessitam ser mantidos, uma rotina de treinamento deve ser estabelecida.

Com base nesses princípios, programas de treinamento muscular são delineados para melhorar a função muscular, devendo respeitar intensidade, duração e frequência. Para o treinamento de força, poucas repetições e uma alta carga são aplicadas. No regime de treinamento, observa-se uma fibra muscular hipertrofiada. Para o treinamento de resistência, aplicam-se muitas repetições e uma carga baixa, sendo que as adaptações que ocorrem com essa estratégia são: aumento na capacidade oxidativa, no número e tamanho das mitocôndrias e na densidade capilar. Genericamente, os músculos ventilatórios podem ser treinados para força ou resistência⁽¹⁶⁰⁾.

O treinamento pode aumentar o tamanho e o número de miofibrilas e a concentração de proteínas sarcoplasmáticas com um aumento da capacidade de transporte dos elétrons. Além de aumentar a proporção de fibras resistentes à fadiga no diafragma, especialmente das fibras tipo II. O TMI também reduz a suscetibilidade das fibras musculares aos efeitos destrutivos do exercício intenso⁽⁹⁾. Um regime de treinamento de força, com alta carga e baixo número de repetições, proporciona os efeitos acima citados além de determinar uma hipertrofia da fibra muscular.

Embora o TMI aumente a força e a resistência após apropriada estratégia de treinamento⁽⁵⁾, há pouco descrito sobre o impacto na melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida em pacientes com IC. Johnson *et al.*,⁽¹⁵⁵⁾ mostraram através de um ensaio clínico, que o treinamento da musculatura ventilatória com uma carga de 30% da $PI_{m\acute{a}x}$, melhorou a função muscular inspiratória com ganho de 25 cmH₂O contra 12,3 cmH₂O nos sujeitos controles ($p < 0,05$). Neste estudo, a carga inspiratória utilizada nos pacientes que haviam treinado foi de apenas 15% da $PI_{m\acute{a}x}$. Porém, não encontraram resultados significativos quanto à tolerância ao exercício e à qualidade de vida. Tais achados contrapõem-se aos resultados de Mancini *et al.*,⁽⁵⁾, que demonstraram uma melhora significativa na tolerância ao exercício avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos e pelo aumento do consumo de oxigênio no pico de exercício.

Mancini *et al.*,⁽⁵⁾ utilizaram uma carga inspiratória de 30% da $PI_{m\acute{a}x}$, porém, não se tratou de um ensaio clínico randomizado. Os indivíduos que desistiram do TMI serviram de controle para as comparações entre os grupos. No estudo de Johnson *et al.*,⁽¹⁵⁵⁾, nem todos os pacientes tinham fraqueza da musculatura inspiratória, e talvez por isso, não se beneficiaram tanto do programa de treinamento.

Portanto, na tentativa de conhecer a verdadeira magnitude do efeito do TMI na cinética de recuperação do consumo de oxigênio em pacientes com IC e fraqueza muscular inspiratória, minimizando os possíveis erros sistemáticos, foi conduzido um ensaio clínico randomizado, controlado e cego de treinamento muscular inspiratório.

HIPÓTESE E OBJETIVOS

3. HIPÓTESE

Pacientes com diminuição de força muscular inspiratória quando submetidos a um programa de treinamento muscular inspiratório melhoram a cinética do consumo de oxigênio no período de recuperação.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Analisar o efeito do treinamento muscular inspiratório na força e desempenho dos músculos inspiratórios, bem como na cinética de recuperação do consumo de oxigênio quando analisado por ergoespirometria em pacientes com insuficiência cardíaca e fraqueza muscular inspiratória.

4.2 Objetivos Específicos

- a) Verificar o efeito do TMI sobre a força e desempenho dos músculos inspiratórios;
- b) Conhecer o efeito do programa de TMI sobre a capacidade funcional;
- c) Estudar o efeito do TMI na magnitude da cinética de recuperação do VO_2 e VCO_2 , bem como no $T_{1/2}VO_2$, $T_{1/2}VCO_2$ e $T_{1/2}V_E$;
- d) Demonstrar o efeito do programa de TMI sobre a eficiência ventilatória analisada pela inclinação da relação V_E/VCO_2 ;

PACIENTES E MÉTODOS

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Participantes do Estudo

Um total de 140 pacientes com diagnóstico de IC⁽¹⁵⁹⁾ por disfunção sistólica com FE < 45% (avaliado por ecocardiograma bi-dimensional) com classe funcional de Weber B, C e D⁽¹⁰⁹⁾, provenientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca e Transplante, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foram avaliados e convidados a participar do estudo. Desses, somente 44 pacientes que preencheram os seguintes critérios de inclusão foram randomizados: a) fraqueza da musculatura inspiratória ($PI_{m\acute{a}x}$ de repouso menor que 70% do previsto)⁽¹⁵⁴⁾; b) pacientes estáveis clinicamente pelo menos a seis meses. Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram alguma das seguintes complicações nos últimos três meses: IC descompensada, história de infecção, utilização de corticóides sistêmicos, infarto do miocárdio, doença neuromuscular ou algum comprometimento motor. Também foram excluídos pacientes com história prévia de doença pulmonar (Volume expiratório forçado no primeiro minuto (VEF_1) < 70% e Capacidade vital forçada (CVF) < 80% do previsto)⁽¹⁶⁰⁾ ou tabagismo atual.

Após o aceite em participar e serem incluídos no estudo, todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado (Anexo A), de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas, envolvendo seres humanos aprovados pelo Comitê de Ética do HCPA.

5.2 Delineamento do Estudo

Este estudo caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, cego e controlado. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo treinamento muscular inspiratório (TMI) e grupo controle (CTL).

5.3 Caracterização dos Grupos

Os pacientes do grupo TMI foram submetidos a um programa de TMI, e o grupo CTL participou do mesmo programa porém sem carga inspiratória adicional.

5.4 Protocolo de Treinamento Muscular Inspiratório

O grupo TMI foi submetido a um período de 12 semanas de treinamento com um equipamento de resistência linear pressórica (Threshold®, New Jersey, EUA), com uma carga de 30% da $PI_{máx}$ de repouso numa frequência de sete vezes por semana^(161,162), durante pelo menos trinta minutos. Durante o treinamento, os indivíduos foram orientados a manter um padrão muscular ventilatório diafragmático, e uma frequência respiratória de aproximadamente 20 ciclos por minuto. O TMI foi realizado no domicílio dos pacientes. Semanalmente, os pacientes compareciam ao Serviço de Cardiologia do HCPA para reavaliar a $PI_{máx}$ de repouso, reajustar a carga de treinamento, corrigir vícios adquiridos durante o treinamento e verificar se os pacientes estavam seguindo adequadamente as orientações. Para reforçar a importância da realização do protocolo de treinamento, os pacientes recebiam uma planilha para anotar o horário e a duração do exercício. Além disso, durante o período de treinamento todos os pacientes eram contatados por telefone para reforço positivo. O mesmo era realizado para o grupo

controle que realizou o mesmo protocolo do grupo TMI, porém sem carga resistiva adicional para a musculatura inspiratória.

5.5 Desfechos Avaliados

Todos pacientes realizaram um protocolo de avaliação incluindo os testes abaixo descritos, no período de uma semana, que foram repetidos ao final do programa de treinamento.

5.5.1 Teste de Função Pulmonar. Os pacientes que participaram do estudo, realizaram um teste espirométrico computadorizado (Eric Jaeger GmbH, Würzburg, Germany) de acordo com o consenso brasileiro de espirometria⁽¹⁶³⁾. Para análise dos valores da CVF, VEF₁ e capacidade vital, foram utilizados valores de referência aprovados pela European Respiratory Society⁽¹⁶⁴⁾.

5.5.2 Teste da Força Muscular Ventilatória. A medida da $PI_{m\acute{a}x}$ foi realizada com os pacientes na posição sentada, com os cotovelos apoiados e com clipe nasal^(165,166,167). Visando evitar o efeito da aprendizagem, os pacientes foram orientados a realizar doze medidas no dia anterior a avaliação da $PI_{m\acute{a}x}$. Para avaliar a MIP de repouso, o teste foi repetido seis vezes com intervalo de um minuto entre elas, sendo considerado somente o valor máximo alcançado, desde que não houvesse uma diferença maior do que 5% entre dois maiores valores⁽¹⁶⁸⁾. Esta medida também foi repetida no quinto e décimo minuto após o final do teste cardiopulmonar, na mesma posição da avaliação de repouso. A diferença entre a $PI_{m\acute{a}x}$ de repouso e a $PI_{m\acute{a}x}$ 10 minutos após o TCP foi considerada como um índice de desempenho dos músculos inspiratórios. Uma variação maior que 10% entre esta relação representa uma variação duas vezes maior do

aceitável para mensuração intra-individual para a $PI_{m\acute{a}x}$ ⁽³⁾. O circuito para medida era composto por um transdutor de pressão MVD-500 V.1.1 (Microhard System, Globalmed, Porto Alegre-RS) com uma sensibilidade de ± 300 cmH₂O, conectado a um sistema com duas válvulas unidirecionais, uma inspiratória e outra expiratória (DHD Inspiratory Muscle Trainer), acoplado a um bucal⁽¹⁸⁾. Após dois ciclos respiratórios em volume do ar corrente, o indivíduo expirava lentamente até volumes próximos ao volume residual, em seguida realizava uma inspiração máxima contra o circuito fechado. Um orifício de 2mm de diâmetro foi utilizado no sistema durante a manobra inspiratória máxima para manter a glote aberta e prevenir a produção pressões pelos músculos faciais^(161,162,163). O valor obtido para a $PI_{m\acute{a}x}$ foi verificado diretamente no transdutor de pressão. Para análise dos dados referentes a $PI_{m\acute{a}x}$, usamos valores absolutos e previstos de acordo com as equações propostas por Neder e Nery.⁽⁹⁶⁾

5.5.3 Teste Cardiopulmonar. As variáveis cardiorespiratórias foram realizadas através do teste cardiopulmonar (TCP), limitado por sintomas, em esteira ergométrica (IMBRAMED 10200), com protocolo de rampa, sendo a velocidade e inclinação iniciais padronizadas em 2,3 km/h e 2,0%, respectivamente. A duração do esforço foi programada para 10 minutos (com uma variação prevista entre 8 e 12 minutos). O ritmo cardíaco foi monitorado pelo eletrocardiograma (ECG, Nikon Kohden Corporation, Tóquio, Japão) com registro das 12 derivações padrão, ao final de cada minuto. Os gases expirados foram quantificados por alíquotas médias de 20s por um analisador de gases computadorizado (Total Metabolic Analysis System - TEEM 100®, AeroSport, Ann Arbor, Mich.). Os fluxos ventilatórios foram mensurados com

pneumotacógrafo para fluxo médio (Prevent Pneumotachs; Medical Graphics), conforme previamente descrito e validado por Novitsky *et al.*,⁽¹⁶⁹⁾. O espaço morto total do equipamento foi de 39 ml. Durante o TCP foram analisados, o VO_2 , a VCO_2 , a V_E , a taxa de troca respiratória (R) e o equivalente ventilatório para o dióxido de carbono (V_E/VCO_2 - inclinação). O consumo de oxigênio no pico de exercício foi considerado como o maior valor de VO_2 calculado pela média dos últimos 20s. O VO_2 previsto foi ajustado pela idade, sexo e peso corporal, determinando o VO_2 em porcentagem do previsto de acordo com as equações para o consumo de oxigênio descritas por Wasserman *et al.*,⁽¹⁷⁰⁾. Antes do início de cada teste, foi observado um período (3 a 5 min.) para adaptação à esteira ergométrica e estabilização das trocas gasosas ($R < 1,0$).

5.5.4 Avaliação da Cinética de Recuperação do VO_2 , VCO_2 e V_E . Após o final do teste cardiopulmonar (TCP), os pacientes foram instruídos a permanecerem sentados por três minutos enquanto as variáveis metabólicas e ventilatórias eram mensuradas. Para determinar a cinética de recuperação destas variáveis, utilizou-se os dois métodos descritos a seguir: 1) a magnitude da recuperação através da relação do VO_2 e VCO_2 em função do tempo (VO_2/t e VCO_2/t – inclinação, figura 1), calculada pelo modelo de regressão linear e ajustada a uma curva exponencial simples. Através da aplicação da equação da reta em função do tempo do VO_2 de pico e da recuperação nos três primeiros minutos^(3,12), o valor estabelecido para a recuperação do consumo de oxigênio foi obtido pela diferença entre o valor do VO_2 de pico e o valor do VO_2 no primeiro, segundo e terceiro minuto após o final do teste cardiopulmonar; 2) o tempo necessário para recuperar 50% do VO_2 de pico ($T_{1/2}VO_2$), VCO_2 de pico ($T_{1/2}VCO_2$) e V_E ($T_{1/2}V_E$) foi calculado através de um software desenvolvido especificamente utilizando o modelo

matemático dos mínimos quadrados através da equação $y = a^{e(-kt)}$, onde y corresponde ao VO_2 no tempo, a corresponde a inclinação da reta, K é a constante e o t é o tempo^(12,66) como visto na figura 2.

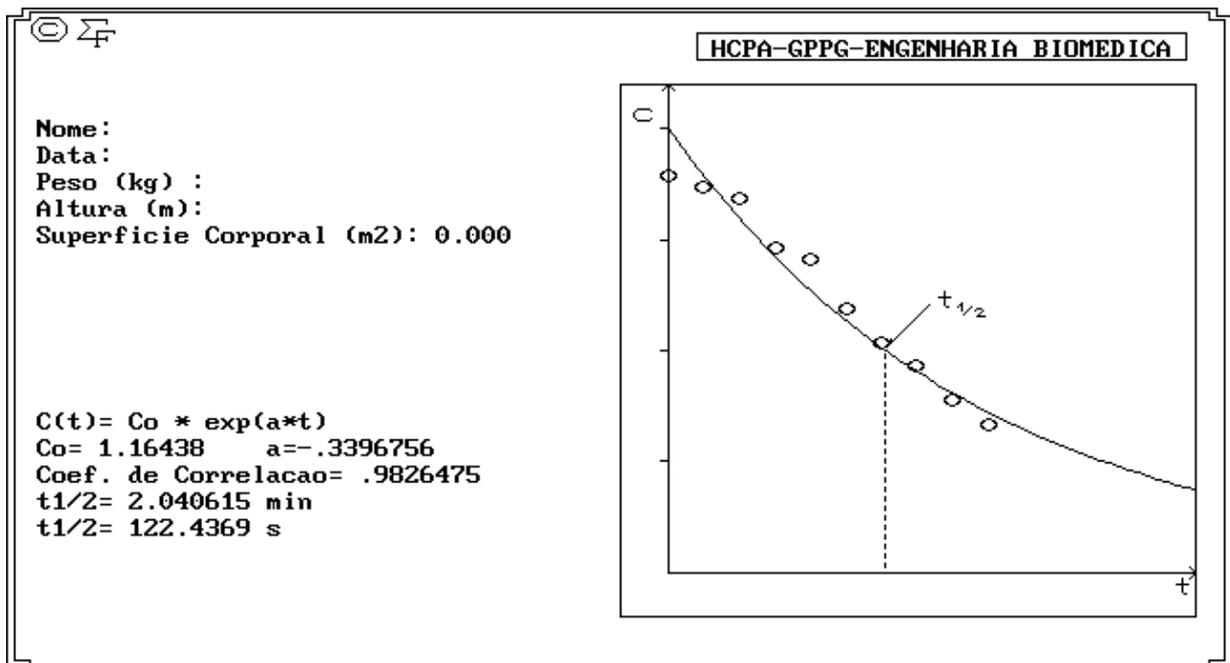


Figura 2. Software desenvolvido para o cálculo do $T_{1/2}VO_2$.

5.5.5 Avaliação da Eficiência Ventilatória. A relação entre a V_E e o VCO_2 durante o exercício foi realizada através do cálculo do modelo de regressão linear. Para isto, utilizaram-se os dados de todo o teste cardiopulmonar, do início até o pico do exercício. Os valores da inclinação da reta da relação V_E/VCO_2 , foram utilizados para análise da eficiência ventilatória.⁽¹¹⁶⁾

5.6 Análise Estatística

Estimamos que, para detectarmos uma diferença mínima de 30% entre o grupo que realizou o treinamento da musculatura inspiratória e o grupo controle, com uma

probabilidade mínima de erro tipo I de 5% ($\alpha = 0,05$) e uma probabilidade de erro tipo II de 20% ($\beta = 0,2$), o número mínimo calculado de pacientes em cada grupo foi estimado em 16 pacientes.

As avaliações foram realizadas de forma cega. Os dados foram inicialmente plotados no Excel Spreadsheet (Microsoft, Corporation, Seattle WA, versão XP) e convertidos para o SigmaPlot Statistical Software (SPSS Science, versão 10.0, Chicago, IL) para análise estatística.

Os dados basais entre os grupos, foram analisados através do teste *t* de Student para amostras independentes. Os parâmetros entre os grupos e dentro dos grupos (valores pré e pós-treinamento) foram comparados pelo teste da ANOVA para medidas repetidas. As comparações múltiplas da magnitude da cinética de recuperação do VO_2 e VCO_2 foram avaliadas pelo pós teste de Tukey.

Os dados são expressos em média \pm DP e as diferenças foram consideradas significativas para os valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Características basais dos pacientes estudados

Foram randomizados 44 pacientes com IC e fraqueza da musculatura inspiratória. Doze pacientes não completaram o estudo: 1 sofreu infarto do miocárdio, 4 não compareceram na fase inicial do estudo; 3 desistiram por dispnéia grave, tontura ou cefaléia; 2 foram submetidos à cirurgia de revascularização; 1 apresentou fibrilação atrial durante o teste cardiopulmonar e 1 desistiu por estar anticoagulado. Trinta e dois indivíduos completaram o protocolo. Eles foram randomizados em dois grupos: controle (n=16); treinamento muscular inspiratório (n=16), como mostra a figura 3.

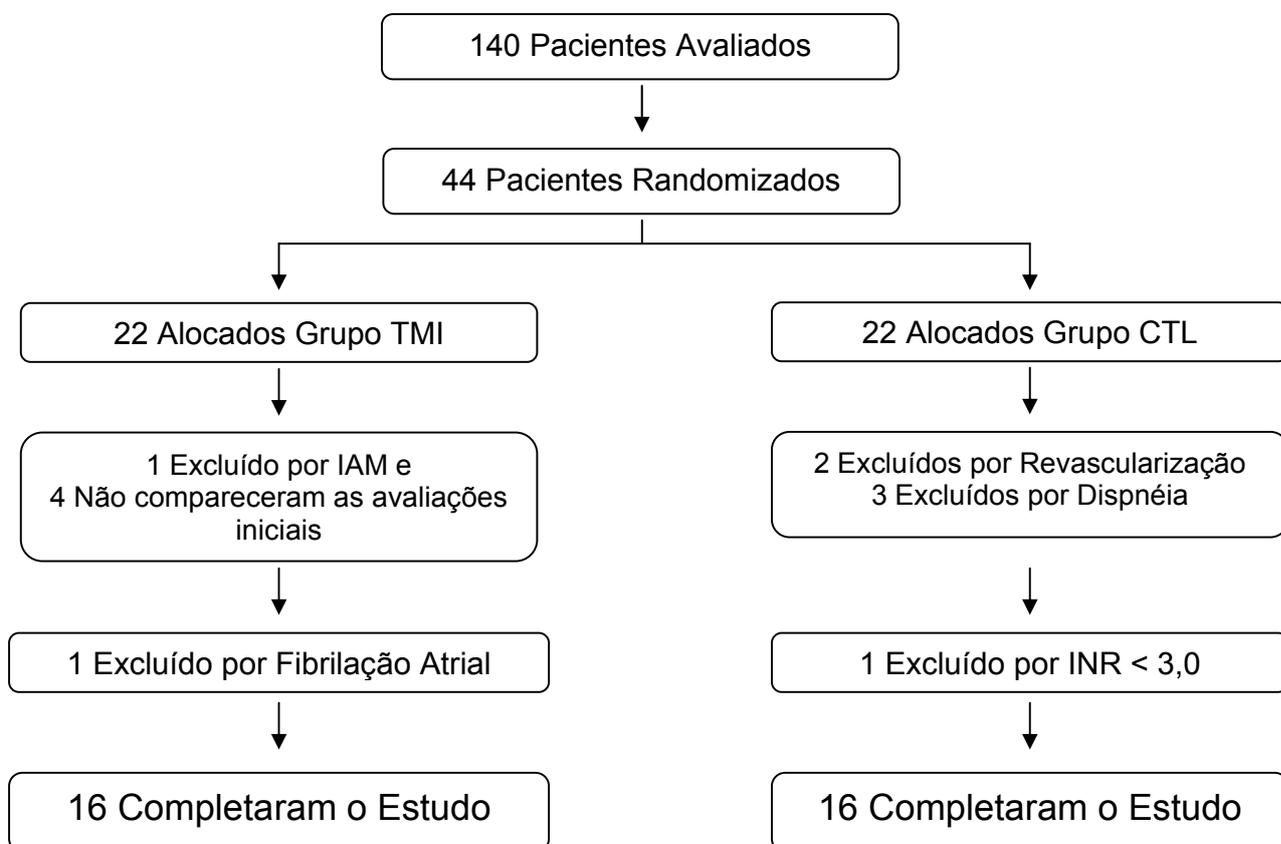


Figura 3. Fluxograma mostrando o fluxo da entrada dos pacientes no ensaio clínico.

A tabela 1 apresenta os valores das características basais dos grupos TMI e Controle. Não houve diferenças significativas entre as médias dos grupos quando comparadas por teste *t* de *Student* para amostras independentes.

Tabela 1. Características clínicas e funcionais dos pacientes

	Grupo CTL (n=16)	Grupo TMI (n=16)	p
Sexo, M/F	10/6	11/5	
Idade, anos	58±2	54±2,6	0,21
Índice da Massa Corporal	26,6±5	26,8±3,6	0,86
Etiologia da IC			
Miocardiopatia Isquêmica	7	6	0,90
Miocardiopatia Dilatada	9	10	0,60
VEF ₁ , % previsto	90±3,4	84±3,5	0,20
CVF, % previsto	85±2,5	85±3,2	0,96
Fração de Ejeção, %*	38±3,3	39±2,9	0,79
PI _{máx} , cmH ₂ O	58±1,3	61±2,2	0,29
PI _{máx} , % previsto	59,8±2	59,5±2,2	0,89
PI _{máx} após 5 minutos, cmH ₂ O	41±5,9	46,2±9,2	0,12
PI _{máx} após 10 minutos, cmH ₂ O	42±5,6	46,3±8,2	0,10
Δ PI _{máx} repouso X 5 minutos, %	29±10	21,7±5,8	0,16
Δ PI _{máx} repouso X 10 minutos, %	27,9±9	21,5±4,5	0,25
Δ PI _{máx} 5 minutos X 10 minutos, %	3,4±2	0,99±2	0,43

Os valores são expressos em média ± desvio padrão (DP).

* Avaliado por ecocardiografia bi-dimensional.

A tabela 2 mostra o valor em porcentagem de pacientes e seus respectivos medicamentos antes e após o período de treinamento muscular inspiratório. Não houve modificação na prescrição dos medicamentos.

Tabela 2. Utilização de medicamentos antes e após o período de treinamento.

	Pré-treinamento		Pós-treinamento	
	Grupo CTL	Grupo TMI	Grupo CTL	Grupo TMI
Medicamentos, % (n)				
Diuréticos	81,25 (13)	81,25 (13)	87,5 (14)	87,5 (14)
Digoxina	50 (8)	50 (8)	56,25 (9)	56,25 (9)
IECA	75 (12)	75 (12)	75 (12)	75 (12)
Beta-Bloqueador	62,5 (10)	62,5 (10)	56,25 (9)	56,25 (9)

Valores expressos em porcentagem. Não houve diferença significativa entre os grupos no período pré e pós-treinamento, quando comparadas por teste *t* de *Student* para amostras independentes.

6.2 Efeito do treinamento na força e no desempenho dos músculos inspiratórios

Ao avaliar-se a força muscular inspiratória após doze semanas do programa de treinamento observou-se um aumento na pressão inspiratória máxima de repouso. A $PI_{m\acute{a}x}$ aumentou significativamente no grupo TMI (pré: $60,5 \pm 9,4$ vs pós: $129,5 \pm 11,4$ cmH₂O, ANOVA $p < 0,0001$) em comparação ao grupo CTL (pré: $59,1 \pm 6,6$ vs pós: $65,2 \pm 5,7$ cmH₂O). O grupo TMI apresentou um aumento de $114,7 \pm 5,2$ % (Figura 4B).

No quinto minuto de recuperação a $PI_{m\acute{a}x}$ se manteve maior no TMI (pré: $46,2 \pm 1,8$ vs pós: $102,1 \pm 16,9$ cmH₂O, ANOVA $p < 0,0001$), comparado ao grupo CTL (pré: $41 \pm 1,8$ vs pós: $44,6 \pm 5,2$ cmH₂O). Após 10 minutos de recuperação, o grupo TMI recuperou $14,68 \pm 9\%$ da $PI_{m\acute{a}x}$ do quinto minuto (pré: $46,3 \pm 1,7$ vs pós: $116,2 \pm 15$ cmH₂O, ANOVA

$p < 0,0001$), enquanto no grupo CTL não houve alteração do padrão de recuperação desta variável (pré: $42,3 \pm 1,7$ vs pós: $44,3 \pm 3,8$ cmH₂O), como demonstrado na figura 4A.

A avaliação do desempenho dos músculos inspiratórios, aferido através da variação da força muscular inspiratória entre o repouso, o quinto e o décimo minuto de recuperação, quando mensurado no período pré-treinamento, demonstrou que os pacientes do grupo TMI apresentaram uma queda de $21,7 \pm 5,8\%$ no quinto minuto, a qual persistiu na medida realizada no décimo minuto. Os pacientes do grupo CTL apresentaram uma queda de $29 \pm 10\%$ no quinto minuto, sem apresentarem modificação significativa no décimo minuto (Figura 4A).

Após o período de treinamento, o grupo TMI apresentou o mesmo padrão de queda no quinto minuto ($20,4 \pm 15\%$), porém com uma recuperação de $14,6 \pm 9\%$ ($p < 0,001$) no décimo minuto em relação ao quinto minuto. Quando comparados os valores entre o repouso e o décimo minuto não houve diferença ($p = 0,06$), conforme demonstrado na figura 4B. Entretanto, o grupo CTL aumentou o padrão de queda da $PI_{m\acute{a}x}$ no quinto minuto ($32 \pm 8,7\%$) aumentando a diferença entre a MIP de repouso e no décimo minuto para $31,8 \pm 8,2\%$ ($p < 0,05$), quando comparado ao período pré-treinamento (Figura 4B).

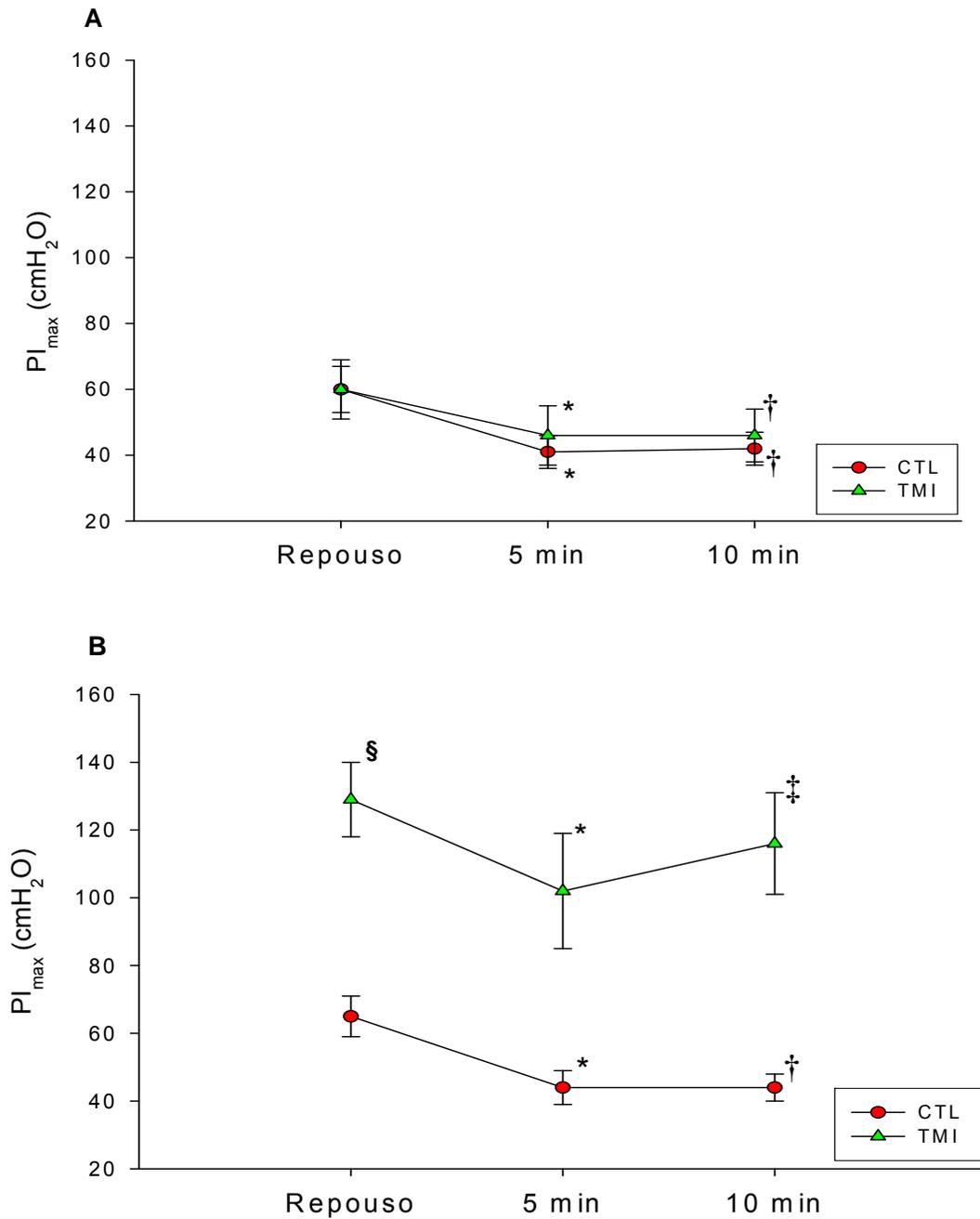


Figura 4. Valores da $PI_{\text{máx}}$ (média \pm DP) durante o período de repouso, no quinto e no décimo minuto após o término do teste cardiopulmonar. Grupo treinamento muscular inspiratório (TMI) e grupo controle (CTL). **A:** Período pré-treinamento muscular, **B:** Período pós-treinamento muscular inspiratório. ANOVA para medidas repetidas. § Grupo TMI vs CTL (ANOVA: $p < 0,0001$); * Repouso vs 5º minuto (ANOVA: $p < 0,0001$); † repouso vs 10º minuto ($p < 0,0001$); ‡ 5º minuto vs 10º minuto ($p < 0,0001$).

6.3 Efeito do treinamento muscular inspiratório na capacidade funcional

O consumo de oxigênio no pico de exercício aumentou no grupo TMI. Já no grupo CTL, não houve mudança significativa (Figura 5), como apresentado os dados na tabela 3. Este fato representa um aumento no consumo de oxigênio de $20 \pm 3\%$. Da mesma forma, no grupo TMI, a classe funcional pela classificação Weber melhorou, passando de B para A ao final das doze semanas de treinamento muscular inspiratório ($p < 0,001$).

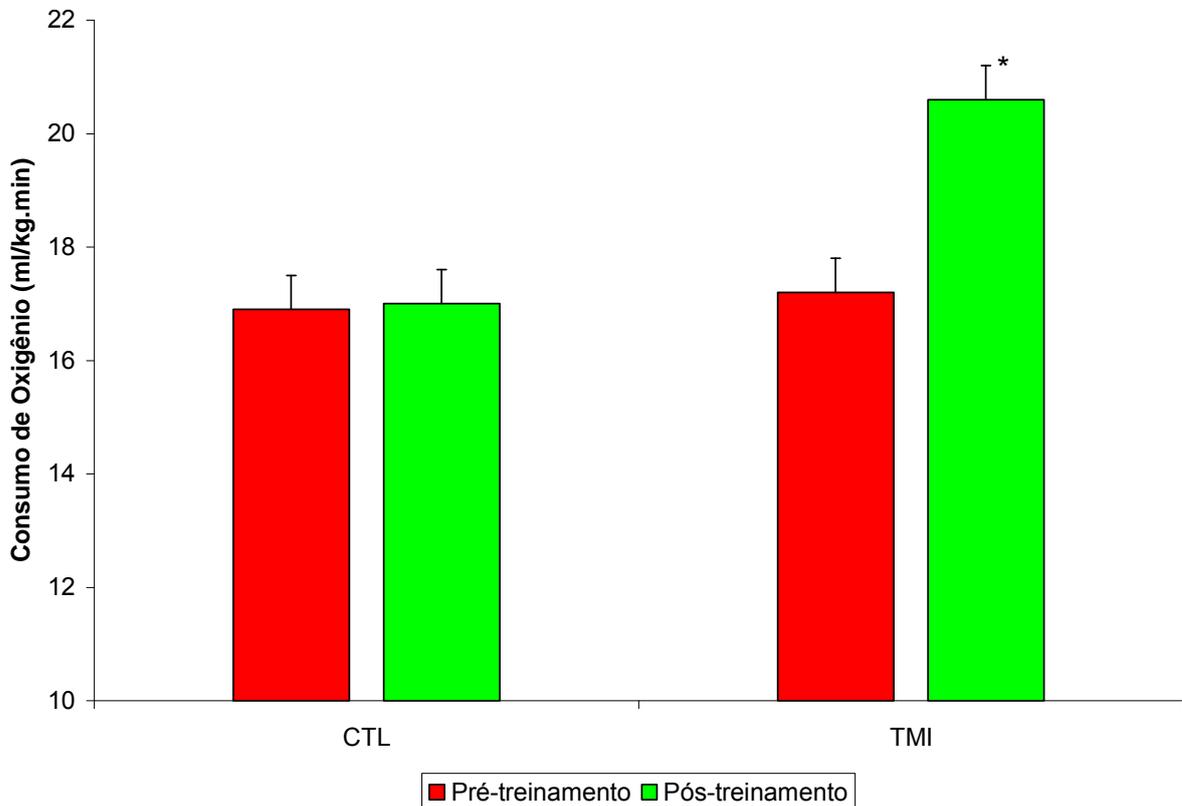


Figura 5. Valores do VO_2 de pico antes e após o treinamento. Grupo Treinamento Muscular Inspiratório (TMI) e Grupo controle (CTL). ANOVA para medidas repetidas. * $p < 0,05$.

6.4 Efeito do treinamento muscular inspiratório na cinética de recuperação do consumo de oxigênio

Quando avaliamos a magnitude da recuperação do consumo de oxigênio pela relação VO_2/t – inclinação, os pacientes do grupo TMI, após o TMI, apresentaram maior magnitude de recuperação no primeiro (pré: $0,480 \pm 0,12$ vs pós: $0,818 \pm 0,27$ l/min.min, ANOVA $p < 0,0001$), no segundo (pré: $0,669 \pm 0,11$ vs pós: $1,230 \pm 0,44$ l/min.min, ANOVA $p < 0,0001$) e no terceiro minuto (pré: $0,892 \pm 0,28$ vs pós: $1,375 \pm 0,42$ l/min.min, ANOVA $p < 0,001$), como demonstrado na figura 6B. O grupo CTL, por sua vez, manteve o mesmo padrão de recuperação do período pré-treinamento (Figura 6 e Tabela 3).

6.5 Efeito do treinamento muscular inspiratório na cinética de recuperação do dióxido de carbono

Da mesma forma que a cinética de recuperação do VO_2 , a magnitude da recuperação do dióxido de carbono pela relação VCO_2/t – inclinação dos pacientes do grupo TMI recuperaram de forma mais rápida no primeiro, no segundo e no terceiro minuto após o TMI, enquanto que no grupo CTL não houve alteração do padrão de recuperação do período pré-treinamento (Tabela 3).

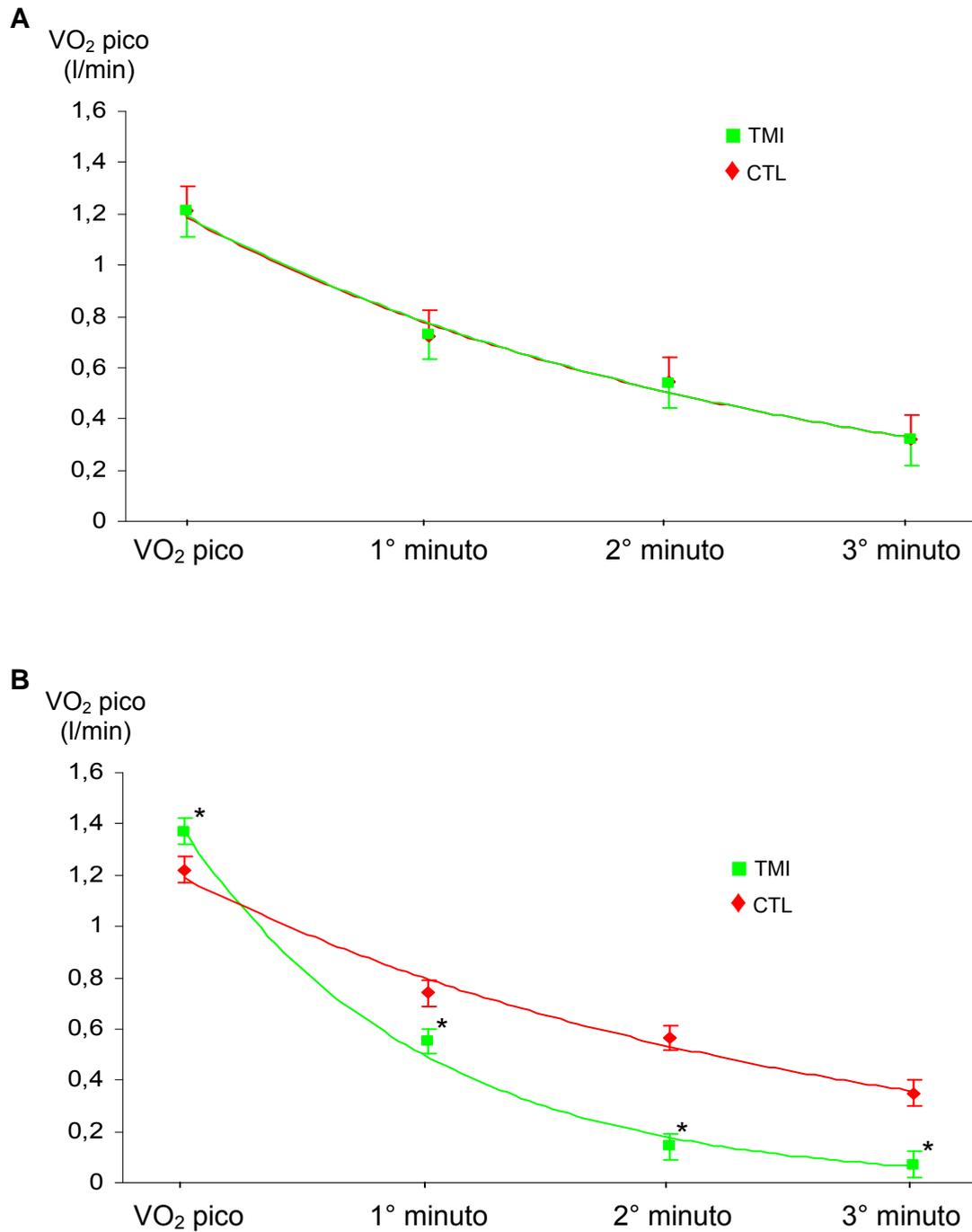


Figura 6. Valores da cinética de recuperação do VO₂ (média \pm DP) nos primeiros três minutos após o término do teste cardiopulmonar. Grupo treinamento muscular inspiratório (TMI) e grupo controle (CTL). **A:** Período pré-treinamento muscular inspiratório. **B:** Período pós-treinamento muscular inspiratório. ANOVA para medidas repetidas, seguida pelo pós teste de Tukey* $p < 0,05$.

6.6 Efeito do treinamento muscular inspiratório no tempo de recuperação das variáveis metabólicas e ventilatórias

O tempo de recuperação do consumo de 50% do consumo de oxigênio no pico do exercício ($T_{1/2}VO_2$), diminuiu no grupo TMI enquanto no grupo CTL não houve modificação significativa (Figura 7 e Tabela 3).

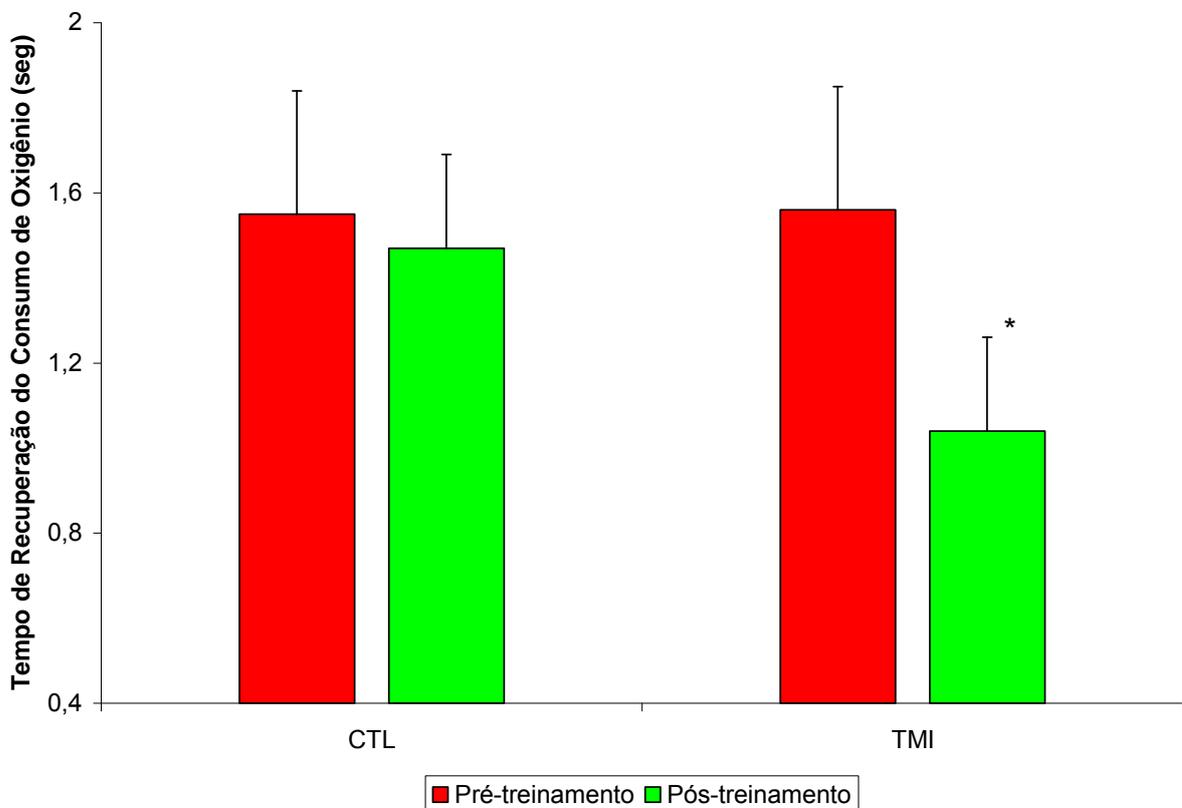


Figura 7. Valores do tempo de recuperação de 50% do consumo de oxigênio no pico do exercício antes e após o treinamento. Grupo treinamento muscular inspiratório (TMI) e grupo controle (CTL). ANOVA para medidas repetidas, * $p < 0,05$.

Seguindo o mesmo padrão, o tempo de recuperação de 50% do dióxido de carbono e da ventilação no pico do exercício, diminuiu no grupo TMI, enquanto que no grupo CTL não houve modificação significativa (Tabela 3).

6.7 Efeito do treinamento muscular inspiratório na eficiência ventilatória (V_E/V_{CO_2} – inclinação)

O coeficiente de inclinação da relação V_E/V_{CO_2} apresentou uma redução no grupo TMI (pré: $34,6 \pm 5,9$ vs pós: $30,2 \pm 3,1$ ANOVA $p=0,001$) em comparação ao grupo CTL (Figura 8).

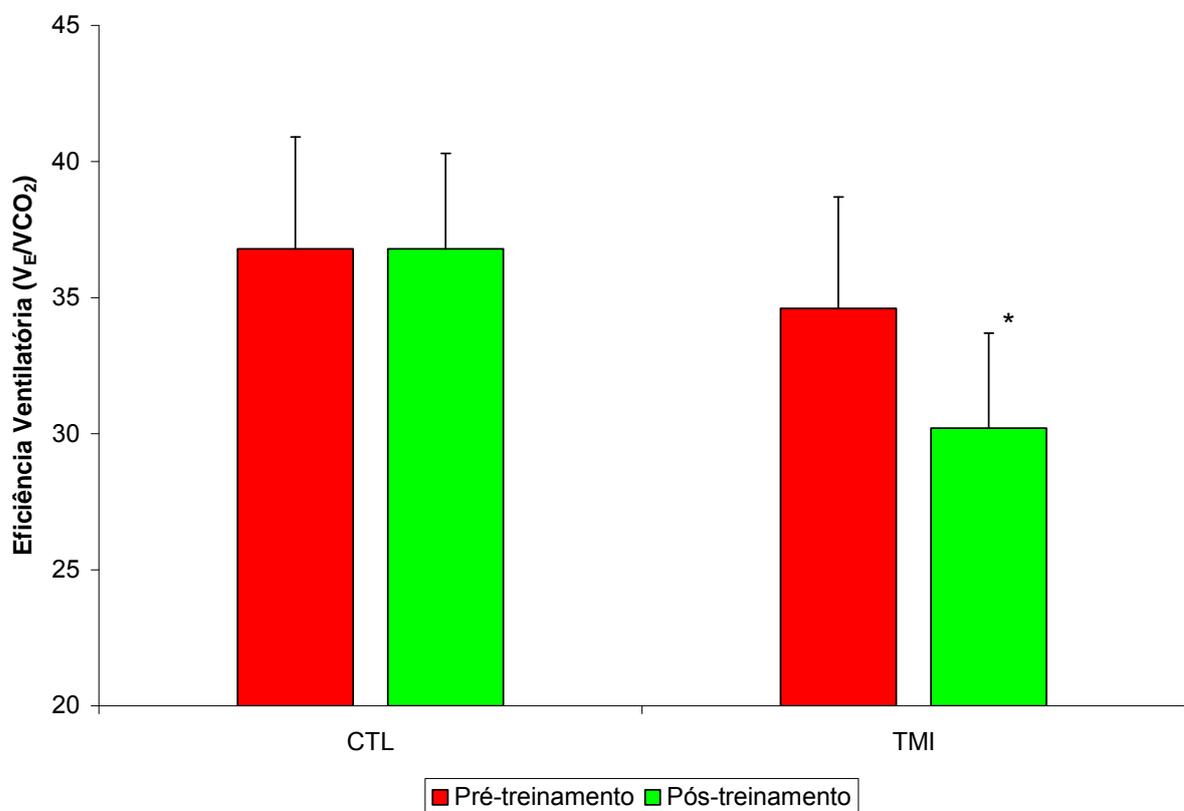


Figura 8. Valores da inclinação da relação V_E/V_{CO_2} (unidades arbitrárias) antes e após o treinamento. Grupo treinamento muscular inspiratório (TMI) e grupo controle (CTL). ANOVA para medidas repetidas. * $p < 0,05$.

A tabela 3 apresenta os dados das variáveis metabólicas e ventilatórias durante e após o teste cardiopulmonar.

Tabela 3. Resultados metabólicos do teste cardiopulmonar, antes e após treinamento muscular inspiratório

	Grupo CTL (n=16)		Grupo TMI (n=16)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
VO ₂ pico, ml.kg/min	16,9±0,6	17±0,8	17,2±0,6	20,6±0,7*†
%VO ₂ prev, %	66,7±2,4	67,7±2,5	60,2±2,3	72±2,4*†
VO ₂ /t – inclinação 1° minuto,* ¹	0,489±0,12	0,480±0,10	0,480±0,12	0,818±0,27*†
VO ₂ /t – inclinação 2° minuto,* ¹	0,667±0,21	0,654±0,12	0,669±0,11	1,230±0,44*†
VO ₂ /t – inclinação 3° minuto,* ¹	0,892±0,29	0,871±0,18	0,892±0,28	1,375±0,42*†
VCO ₂ /t – inclinação 1° minuto,* ¹	0,455±0,22	0,487±0,20	0,459±0,21	0,682±0,26*†
VCO ₂ /t – inclinação 2° minuto,* ¹	0,739±0,35	0,723±0,35	0,768±0,34	1,096±0,39*†
VCO ₂ /t – inclinação 3° minuto,* ¹	0,965±0,39	0,971±0,48	0,976±0,43	1,346±0,44*†
T _{1/2} VO ₂ (minutos)	1,55±0,22	1,47±0,35	1,56±0,29	1,04±0,16*†
T _{1/2} VCO ₂ (minutos)	1,60±0,3	1,59±0,2	1,60±0,3	1,31±0,2*†
T _{1/2} V _E (minutos)	1,63±0,1	1,63±0,2	1,62±0,2	1,33±0,2*†
VE/VCO ₂ – inclinação	36,8±4,1	36,8±3,7	34,6±3,5	30,2±3,1*†
R	0,99±0,02	1,03±0,02	1,03±0,01	1,06±0,03

Valores são expressos em média±DP. Pré indica antes do programa de treinamento; pós, após o programa; *p<0,05 pré vs pós; ANOVA medidas-repetidas; †p<0,05 grupo TMI vs Grupo CTL. *¹VO₂/t – inclinação expresso em l/min.min.

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que o treinamento muscular inspiratório é capaz de melhorar diversos parâmetros ventilatórios e metabólicos associados à capacidade funcional em pacientes com IC. Neste ensaio clínico randomizado, ao analisarmos os parâmetros ventilatórios, demonstramos a melhora da $PI_{máx}$ no período de repouso bem como após TCP máximo e do desempenho dos músculos inspiratórios, além da redução do $T_{1/2}V_E$. Por outro lado, em relação aos parâmetros metabólicos, evidenciamos o aumento no VO_2 de pico, redução do $T_{1/2}VO_2$ e do $T_{1/2}VCO_2$, além do aumento na magnitude da relação VO_2/t -inclinação e da relação VCO_2/t -inclinação. Cabe salientar que também observamos uma diminuição da inclinação da relação V_E/VCO_2 , a qual se associa à eficiência ventilatória.

Este é o primeiro ensaio clínico controlado que demonstra o efeito do treinamento muscular inspiratório na cinética de recuperação do consumo de oxigênio, na força, e no desempenho muscular inspiratório após esforço máximo em pacientes com insuficiência cardíaca. Neste estudo, todos os participantes apresentam fraqueza muscular inspiratória sem qualquer evidência clínica de doença pulmonar obstrutiva.

A utilização do TMI como modalidade terapêutica é adotada primariamente com o intuito de melhorar a força e o desempenho destes músculos em pacientes com alterações da função cardiovascular, em especial nos portadores de IC⁽⁵⁾. Estudos anteriores^(3,82) observaram uma associação entre a menor força muscular inspiratória 10 minutos após o TCP máximo com a diminuição da magnitude, assim como do prolongamento do tempo da cinética de recuperação do VO_2 . Deve-se salientar que essa associação foi observada somente em um subgrupo de pacientes de menor capacidade funcional (classe C ou D de Weber)⁽³⁾. Estes achados refletem a possível

relação entre a ressíntese dos componentes do metabolismo energético com a cinética de recuperação do VO_2 ⁽¹²⁾, os quais apresentam-se alterados. Da mesma forma, o tempo prolongado para restabelecer o fluxo sanguíneo diafragmático parece associar-se com a cinética de recuperação do VO_2 ⁽¹⁷³⁾. A disponibilização de energia que se dá a partir de fosfatos ressintetizados pode ser o principal mecanismo para o prolongamento do tempo e para a diminuição da magnitude da cinética de recuperação do VO_2 ^(14,15). Sendo assim, a força muscular reduzida após o exercício máximo talvez seja um fator que se relaciona à menor ressíntese de energia⁽³⁾. Nessa mesma linha, o atraso no restabelecimento do fluxo sanguíneo diafragmático induzido pela fadiga⁽¹⁷³⁾ pode contribuir para o prolongamento da cinética de recuperação do VO_2 . De fato, nos pacientes com insuficiência cardíaca a cinética de recuperação dos fosfatos de alta energia está prolongada^(64,65). Estudos prévios sugerem que a recuperação do consumo de oxigênio venha a seguir o mesmo padrão da cinética de recuperação energética^(12,48).

Um estudo de intervenção⁽⁸¹⁾ no qual o treinamento aeróbico foi utilizado, não houve evidência de melhora na cinética de recuperação do VO_2 nos pacientes com IC. Esse experimento sugere que os benefícios proporcionados pelo treinamento aeróbico possam se manifestar predominantemente durante o período no qual o paciente está em exercício, mas não na fase de recuperação. Entretanto, quando o treinamento aeróbico é realizado em atletas ou em indivíduos normais, a literatura tem se mostrado contraditória, não havendo um consenso sobre o impacto do exercício como medida de intervenção na recuperação da cinética do consumo de oxigênio^(176,177,178,179,180).

Myers *et al.*,⁽⁸¹⁾ desenvolveram um ensaio clínico controlado com objetivo de testar a hipótese de que um programa de treinamento aeróbico por dois meses

(caminhada e ciclismo) seria capaz de melhorar a cinética de recuperação do consumo de oxigênio em pacientes com IC pós IAM (36 dias em média e FE < 40%). Os autores encontraram uma melhora significativa de 29% no VO_2 de pico no grupo exercício. No entanto, as medidas relacionadas à cinética de recuperação do VO_2 (tempo de queda constante e $T_{1/2}\text{VO}_2$) não sofreram modificações significativas. É digno de nota salientar que o treinamento muscular inspiratório não fez parte do protocolo desenvolvido nesses pacientes.

Diferentemente, em nosso estudo utilizamos como modalidade terapêutica o TMI com carga de 30% da $\text{PI}_{\text{máx}}$, o qual é um procedimento de baixo custo e de fácil aplicabilidade. Em nossa amostra de pacientes com IC crônica estável, submetidos ao treinamento muscular com carga inspiratória ocorreu melhora no desempenho muscular inspiratório, diminuição no $T_{1/2}\text{VO}_2$ e aumento da relação VO_2/t - inclinação. Dessa forma, os resultados demonstram que o sistema respiratório parece ser um importante fator determinante da limitação ao exercício, podendo o TMI ser um agente de impacto na capacidade funcional e no excesso de oxigênio pós-exercício (EPOC).

Indo de encontro ao observado no estudo de Myers *et al.*,⁽⁸¹⁾, a melhora da cinética de recuperação do VO_2 ocorreu em concomitância com o aumento do VO_2 de pico. A diminuição do trabalho muscular inspiratório devido ao aumento da força muscular inspiratória, observado após o programa de TMI, pode estar associada a uma menor redistribuição de fluxo sanguíneo para os músculos ventilatórios^(85,86,87). De fato, se tal efeito estiver presente, um maior fluxo de sangue se direcionaria aos músculos periféricos com conseqüente aumento do VO_2 , como demonstrado pelos resultados do presente estudo.

Além disso, a modulação da atividade simpática^(86,87) pelo sistema respiratório pode participar da redistribuição do fluxo de sangue através de mecanismos periféricos. O aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura periférica, por efeito da diminuição do trabalho ventilatório e conseqüente diminuição da vasoconstrição reflexa, pode atuar como um importante mecanismo disponibilizador de substratos e removedor de catabólitos da musculatura periférica⁽⁸⁶⁾.

Estudos em indivíduos normais demonstram que o treinamento muscular inspiratório diminui o estímulo para o centro inspiratório⁽¹⁷⁴⁾. Este fato causa menor carga de trabalho para os músculos ventilatórios, reduzindo assim a possibilidade do aparecimento de fadiga. Sendo assim, a melhora da força e do desempenho do diafragma diminui o recrutamento da musculatura ventilatória acessória. Dessa forma, podemos esperar uma menor necessidade de fluxo sanguíneo para esses músculos durante o exercício⁽⁸⁷⁾.

Supinski *et al.*,⁽¹⁷³⁾ através da análise do fluxo sanguíneo diafragmático em fadiga induzida por estimulação elétrica, demonstraram um menor fluxo para o nervo frênico. Ao mesmo tempo, observaram maior hiperemia reativa no diafragma de animais com IC. O restabelecimento do volume sanguíneo ao diafragma após o estado de fadiga também se encontrou prolongado, o que vem ao encontro da importante participação do sistema respiratório na redistribuição do DC.

Os achados de Cohen-Solal *et al.*,⁽¹²⁾ com relação à cinética de recuperação do CO₂ reforçam a idéia de alteração no fluxo sanguíneo durante o exercício e no período de recuperação em pacientes com insuficiência cardíaca. A diminuição do fluxo sanguíneo devido ao DC reduzido limita o retorno do CO₂ aos pulmões, prolongando a recuperação desta variável metabólica. Esses pacientes apresentam um aumento

excessivo da V_E durante e após o exercício, em virtude da necessidade de manter a eucapnia.

Em nosso estudo, o TMI melhorou a eficiência ventilatória analisada pela relação V_E/VCO_2 - inclinação. Tal achado provavelmente relaciona-se com a melhora da perfusão periférica (aumento do VO_2 de pico) e com o incremento na produção de CO_2 . De fato, os valores da cinética de recuperação do CO_2 ($T_{1/2}VCO_2$ e VCO_2/t -inclinação) do presente estudo corroboram com a idéia de que realmente existe uma relação entre força muscular inspiratória e a cinética de recuperação do CO_2 .

A limitação ao exercício nos pacientes com insuficiência cardíaca em parte acontece pela fadiga e pela dispnéia⁽³⁾. A presença de fraqueza muscular inspiratória está envolvida na sensação de dispnéia. Portanto, pode ser um fator precipitante da limitação funcional nesses pacientes. Os dados desse estudo demonstram uma melhora funcional importante associada à melhora metabólica e ventilatória em decorrência do TMI.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

8. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os resultados encontrados pelo nosso grupo dão suporte a idéia da necessidade de se mensurar a força muscular inspiratória em pacientes com insuficiência cardíaca. A utilização rotineira desta medida pode oferecer dados relevantes sobre a função ventilatória desse grupo de indivíduos. A partir desta avaliação podemos avançar no conhecimento científico, conhecendo um pouco mais sobre a participação do sistema respiratório para a limitação funcional observada na IC. De acordo com os benefícios que podem ser oferecidos pelo programa de treinamento muscular inspiratório ao detectar pacientes que apresentam fraqueza muscular inspiratória, sugere-se a inclusão dos mesmos em um programa de TMI.

Indo nessa mesma direção, a cinética de recuperação do consumo de oxigênio também pode ser melhorada pelo treinamento muscular inspiratório, reforçando sua utilidade na avaliação de pacientes que apresentam fraqueza muscular inspiratória onde a recuperação do consumo de oxigênio encontra-se alterada. Os achados descritos ao longo desta dissertação refletem a importância da análise da cinética de recuperação do consumo de oxigênio neste grupo de pacientes. Acreditamos firmemente que tal análise deva ser aplicada na avaliação do paciente com IC, sendo a mesma incorporada na rotina desse método propedêutico após o término de cada TCP.

O valor prognóstico dos benefícios encontrados neste estudo não foi testado, bem como não foi à relação custo-benefício. No entanto, estudos adicionais abordando esses itens parecem ser importantes para o melhor entendimento do papel do treinamento muscular inspiratório sobre estes aspectos. Em suma, por não terem sido estudados consistentemente, tanto o valor prognóstico quanto à relação custo-benefício

neste particular merecem investigação séria sob ponto de vista metodológico, pois somente assim poderemos ter respostas mais definitivas.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma limitação importante deste estudo se refere ao equipamento utilizado para o treinamento muscular inspiratório. O *Threshold* apresenta tal limitação para o uso ambulatorial especialmente no que tange a quantificação da carga que pode ser imposta durante o treinamento. O valor máximo que pode ser oferecido aos pacientes é de 41 cmH₂O. Alguns dos sujeitos da nossa amostra que participaram deste estudo poderiam ter sido treinados com uma carga superior aos 41 cmH₂O oferecidos pelo equipamento.

Outra limitação tão importante quanto se refere à utilização do sistema *TEEM-100* na análise dos gases expirados. Esse aparelho realiza a mensuração a cada ciclo ventilatório, porém, como os dados são plotados com a média de cada 20 segundos de exercício, há possibilidade de perda de sensibilidade na coleta dos dados e, portanto, algum prejuízo possível em se detectar as adaptações ventilatórias e metabólicas ao treinamento muscular inspiratório.

CONCLUSÕES

10. CONCLUSÕES

Este é o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado de intervenção com um programa de treinamento muscular inspiratório sobre a cinética de recuperação do VO_2 e sobre a força e o desempenho dos músculos inspiratórios após o esforço máximo.

Este estudo demonstrou que o treinamento muscular inspiratório proporciona a melhora da força e do desempenho dos músculos inspiratórios. Juntamente com a diminuição do trabalho ventilatório, verificamos o aumento da capacidade funcional avaliada pelo VO_2 de pico, a qual pode ser comparada em magnitude de efeito àquele observado após o programa de reabilitação cardíaca com base em exercícios de cunho aeróbico.

Através da análise dos resultados obtidos nesse experimento, constatamos a diminuição do tempo de recuperação do VO_2 , VCO_2 e da ventilação. Essas informações adicionam-se ao corpo de evidências existentes na literatura internacional, já que os dados aqui expostos demonstram que os efeitos do TMI produzem impacto significativo sobre a cinética de recuperação do consumo de oxigênio e sobre suas variáveis metabólicas.

Por fim, a melhora da eficiência ventilatória demonstrada pela inclinação da relação V_E/VCO_2 pelo efeito do treinamento muscular inspiratório, evidencia a importância desta intervenção em portadores de IC que apresentam fraqueza da musculatura inspiratória associada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Huges PD, Polkey MI, Harris ML, Coats AJS *et al.*, Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Crit Care Med* 1999;160:529-34.
- (2) Daganou M, Dimopoulos I, Alivizatos PA, Tzelepis GE. Pulmonary function and respiratory strength in chronic heart failure: comparison between ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 1999;81:618-20.
- (3) Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Alexopoulos G, Samakovli A, Kanakakis J, Tsolakis E, Roussos C. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:503-08.
- (4) Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1326-32.
- (5) Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:320-329.
- (6) Clark AL, Coats AJ. Mechanism of exercise intolerance in cardiac failure: abnormalities of skeletal muscle and pulmonary function. *Curr Opin Cardiol* 1994;9:305-14.
- (7) Ribeiro JP, Knutzel A, Rocco MB, Hartley H. Periodic Breathing during exercise in severe heart failure. *Chest* 1987;92:555-56.
- (8) Mancini D, Nazzaro D, Ferraro N, Chance B, Wilson JR. Demonstration of respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:492-8.

- (9) Reid WD, Smarai B. Respiratory muscle training for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther* 1995;75:996-1005.
- (10) Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Exercise training in COPD patients: the basic question. *Eur Respir J* 1997;10:2884-2891.
- (11) Koike A, Yajima T, Adachi H, Shimizu N, Kano H, Sugimoto K, Niwa A, Marumo F, Hiroe M. Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a Constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1995;91:1719-1724.
- (12) Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, Geneves M, Caviezel B, Gourgon R. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure: analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation* 1995;91:2924-2932.
- (13) deGroote P, Millaire A, Decoulx E, Nogue O, Guimer P, Ducloux G. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:168-75.
- (14) Piiper J, Di Prampero PE, Cerretelli P. Oxygen debt and high-energy phosphates in gastrocnemius muscle of the dog. *Am J Physiol* 1968;215:523-31.
- (15) Piiper J, Spiller P. Repayment of O₂ debt and resynthesis of high-energy phosphates in gastrocnemius muscle of the dog. *J Appl Physiol* 1970;28:657-62.
- (16) Sapega AA, Sokolow DP, Graham TJ, Chance B. Phosphorus nuclear magnetic resonance: a non-invasive technique for the study of muscle bioenergetics during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1987;19:410-20.
- (17) McCully KK, Strear C, Prammer M, Leigh JS Jr. Recovery of PCr after exercise as an index of oxidative capacity in man. *FASEB* 1990;4:A1212.

- (18) Barnes TA, Core Textbook of Respiratory Care. 2^a ed St Louis, Missouri: Mosby Inc, 1994.
- (19) Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MS, Poole-Wilson PA. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986;55:439-45.
- (20) Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986;57:249-53.
- (21) Thibonnier M, Kilani A, Rahmm M. Effects of nonpeptide V(1) vasopressin receptor antagonist SR 49059 in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34:1293-300.
- (22) Claussel N. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. In: Barreto AC, Bocchi EA (coord): Insuficiência cardíaca, Ed Segmento, São Paulo, 2003.
- (23) Mancini D, Coyle E, Coggan A *et al.*, Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989;80:1338-46.
- (24) Lipkin D, Jones D, Round J, Poole-Wilson P. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988,18:187-95.
- (25) Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990,81:518-27.
- (26) Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1751-9.
- (27) Ralston MA, Merola AJ, Leier CV. Depressed aerobic enzyme activity of skeletal muscle in severe chronic heart failure. *J Lab Clin Med* 1991;117:370-2.

- (28) Mancini D, Eisen H, Kussmaul W *et al.*, Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
- (29) Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R *et al.*, Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFTVA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:V15-16.
- (30) Stelken AM, Yonis LT, Jennison SH *et al.*, Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:345-52.
- (31) Koike A, Hiroe M, Adachi H *et al.*, Oxygen uptake kinetics are determined by cardiac function at onset of exercise rather than peak exercise in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2324-32.
- (32) Sietsema KE, Ben Dov I, Zhang YY *et al.*, Dynamics of oxygen uptake for submaximal exercise and recovery in patients with chronic heart failure. *Chest* 1994;105:1693-700.
- (33) Riley M, Porzasz J, Stanford CF *et al.*, Gas exchange responses to constant work rate exercise in chronic cardiac failure. *Br Heart J* 1994;72:150-5.
- (34) Chelmsky Fallick C, Stevenson LW, Lem V *et al.*, Exercise oxygen deficit during low-level exercise in heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:799-802.
- (35) Cross AMJ, Higginbotham MB. Oxygen deficit during exercise testing in heart failure. Relation to submaximal exercise tolerance. *Chest* 1995;107:904-8.

- (36) Cohen-Solal A, Czitrom D, Geneves M, Gourgon R. Delayed attainment of peak oxygen consumption after the end of exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1997;60:23-29.
- (37) Belardinelli R. Fisiopatologia dell'esercizio. Adattamenti muscolari. *Ital Heart J* 2000;1:352-360.
- (38) Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988;77:552-9.
- (39) Krogh A, Lindhard J. The changes in respiration at the transition from work to rest. *J Physiol Lond* 1920;53:431-7.
- (40) Hill AV, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Q J Med* 1923;16:135-71.
- (41) Hill AV. The energy degraded in the recovery processes of stimulated muscles. *J Physiol* 1913;46:28-80.
- (42) Hill AV. The oxidative removal of lactic acid. *J Physiol* 1914;48:x-xi.
- (43) Meyerhoff O. Die Engergieumwandlungen im muskel. III. Kohlenhydrat-und milchsaureumsatz im froschmuskel. *Pflugers Arch ges Physiol* 1920;185:11-32.
- (44) Hill AV, Long CNH, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid and supply and utilization of oxygen. I-III. *Proc Roy Soc Long Ser B* 1924;96:438-75.
- (45) Hill AV, Long CNH, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid and supply and utilization of oxygen. Pt. IV-VI. *Proc Roy Soc Long Ser B* 1924;97:84-138.
- (46) Hill AV, Long CNH, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid and supply and utilization of oxygen. Pt. VII-VIII. *Proc Roy Soc Long Ser B* 1924;97:155-176.

- (47) Margaria R, Edwards HT, Dill DB. The possible mechanism of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contractions. *Am J Physiol* 1933;106:689-713.
- (48) Harris RR, Edwards R, Hultman E, Nordesjo LO, Nyland B, Sahlin K. The time course of phosphorylcreatine resynthesis during recovery of the quadriceps muscle in man. *Pflügers Arch* 1976;367:137-42.
- (49) Knuttgen H, Saltin B. Muscle metabolites and oxygen uptake in short-term submaximal exercise in man. *J Appl Physiol* 1972;32:690-94.
- (50) Mahler M, Homsher E. Metabolic rate changes in parallel with creatine level during non-steady states in frog skeletal muscle. *Fed Proc* 1982;41:979.
- (51) Chance B, Williams CR. The respiratory chain and oxidative phosphorylation. In: *Advances in enzymology*, Vol 17. New York: Interscience; 1956, p. 65-134.
- (52) Gaesser GA, Brooks GA. Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16:29-43.
- (53) Bertocci LA *et al.*, Oxidation of lactate and acetate in rat skeletal muscle: analysis by ¹³C-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Appl Physiol* 1997;83:32.
- (54) Brooks GA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:22.
- (55) MacDougall J, Ward G, Sale D, Sutton J. Muscle glycogen repletion after high intensity intermittent exercise. *J Appl Physiol* 1977;42:129-32.
- (56) Maehlum S, Felig P, Wahren J. Splanchnic glucose and muscle glycogen metabolism after glucose feeding during postexercise recovery. *Am J Physiol* 1978;235:E255-E260.

- (57) Brooks GA, Brauner KE, Cassens RG. Glycogen synthesis and metabolism of lactic acid after exercise. *Am J Physiol* 1973;224:1162-6.
- (58) Fell R, McLane J, Winder W, Holloszy J. Preferential resynthesis of muscle glycogen in fasting rats after exhausting exercise. *Am J Physiol* 1980;238:R328-R332.
- (59) Gaesser GA, Brooks GA. Glycogen repletion following continuous and intermittent exercise to exhaustion. *J Appl Physiol* 1980;49:722-28.
- (60) Ahlborg G, Felig P. Lactate and glucose exchange across the forearm, legs and splanchnic bed during and after prolonged leg exercise. *J Clin Invest* 1982;69:45-54.
- (61) Maehlum S, Hermansen L. Muscle glycogen concentration during recovery after prolonged severe exercise in fasting subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1978;38:557-60.
- (62) Pearce F, Connett R. Effect of lactate and palmitate on substrate utilization of isolated rat soleus. *Am J Physiol* 1980;238:C149-C159.
- (63) Meakins J, Long CNH. Oxygen consumption, oxygen debt and lactic acid in circulatory failure. *J Clin Invest* 1927;4:273-293.
- (64) Massie BM, Conway M, Yonge R, Frostick S *et al.*, 31P Nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 1987;60:309-15.
- (65) Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S *et al.*, Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988;78:320-26.
- (66) Pavia L, Myers J, Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest* 1999;116:808-13.

- (67) Wiener DH, Fink LI, Maris J *et al.*, Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. *Circulation* 1986;73:1127-1136.
- (68) Cumming GR. Stroke volume during recovery from supine bicycle exercise. *J Appl Physiol* 1972;32:575-8.
- (69) Stein RA, Michielli D, Fox EL *et al.*, Continuous ventricular dimensions in man during supine exercise and recovery. *Am J Cardiol* 1978;41:655-660.
- (70) Miles DS, Sawka MN, Hanpeter DE *et al.*, Central hemodynamics during progressive upper- and lower-body exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1984;57:366-370.
- (71) Rozanski A, Elkayam U, Berman DS *et al.*, Improvement of resting myocardial asynergy with cessation of upright bicycle exercise. *Circulation* 1983;67:529-535.
- (72) Koike A, Itoh H, Doi M *et al.*, Beat-to-beat evaluation of cardiac function during recovery from upright bicycle exercise in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1990;120:316-23.
- (73) Plotnick GD, Becker LC, Fisher ML. Changes in left ventricular function during recovery from upright bicycle exercise in normal persons and in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986;58:247-51.
- (74) Sumimoto T, Sugiura T, Takeuchi M *et al.*, Overshoot in mixed venous oxygen saturation during recovery from supine bicycle exercise in patients with recent myocardial infarction. *Chest* 1993;103:514-20.
- (75) Reddy HK, Weber KT, Janicki JS *et al.*, Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:353-8.

- (76) Sumimoto T, Kaida M, Yuasa F *et al.*, Skeletal muscle hypoperfusion during recovery from maximal supine bicycle exercise in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78:841-4.
- (77) Dimsdale JE, Hartley LW, Guiney T *et al.*, Postexercise peril. Plasma catecholamine and exercise. *JAMA* 1984;251:630-2.
- (78) Silveira C, Soares R, Ferreira M, Ferreira RC *et al.*, Recuperação dos parâmetros ventilatórios e do consumo de oxigênio na prova de esforço cárdio-respiratória com doentes com miocardiopatia dilatada. *Rev Port Cardiol* 1998;17:881-5.
- (79) Scrutínio D, Passantino A, Lagiola R, Napoli F *et al.*, Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998;64:117-124.
- (80) Queirós MC, Mendes DE, Ribeiro MA *et al.*, Valor prognóstico da normalização do consumo de oxigênio na fase de recuperação da prova de esforço cárdio-respiratória em doentes com disfunção ventricular esquerda. *Rev Port Cardiol* 2002;21:383-98.
- (81) Myers J, Gianrossi R, Schwitzer J *et al.*, Effect of exercise training on postexercise oxygen uptake kinetics in patients with reduced ventricular function. *Chest* 2001;120:1206-11.
- (82) Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Nikolaou C *et al.*, Early recovery of oxygen kinetics after submaximal exercise test predicts functional capacity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001;3:685-692.
- (83) Gaesser GA, Poole DC. The slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 1996;8:35-47.
- (84) Candau R, Belli A, Millet GY *et al.*, Energy cost and running mechanism during a treadmill run to voluntary exhaustion in humans. *Eur J Appl Physiol* 1998;77:479-485.

- (85) Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF *et al.*, Respiratory muscle work compromises the blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* 1997;82:1573-1583.
- (86) Harms CA, Wetter TJ, McClaram SR, Pegelow DF, Nickle GA *et al.*, Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol* 1998;85:609-618.
- (87) Harms CA, Wetter TJ, St Croix CM, Pegelow DF, Dempsey JA. Effects of respiratory muscle work on exercise performance. *J Appl Physiol* 2000;89:131-138.
- (88) Mizuno M, Secher NH. Histochemical characteristics of human expiratory and inspiratory intercostal muscles. *J Appl Physiol* 1989;67:1170-7.
- (89) Sauleda J, Gea J, Orozco-Levi M, Corominas J *et al.*, Structure and function relationship of the respiratory muscles. *Eur Respir J* 1998;11:906-11.
- (90) Garra J, Candau R, Keslacy S, Giolbas F *et al.*, Addition of inspiratory resistance increases the amplitude of the slow component of O_2 uptake kinetics. *J Appl Physiol* 2003;94:2448-2455.
- (91) Engelen M, Porszasz J, Riley M, Wasserman K *et al.*, Effect of hypoxia on O_2 uptake and heart rate kinetics during heavy exercise. *J Appl Physiol* 1996;81:2500-08.
- (92) Barstow TJ, Mole PA. Linear and non-linear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. *J Appl Physiol* 1991;71:2099-2106.
- (93) Billat VL, Richard R, Binsee VM, Koralsztein JP, Haouzi P. The slow component for severe exercise depends on type of exercise and is not correlated with time to fatigue. *J Appl Physiol* 1998;85:2118-2124.
- (94) Jacobsen DJ, Coats R, Donnelly JE. The effect of exercise intensity on the slow component of VO_2 in persons of different fitness levels. *J Sports Med Phys Fitness* 1998;38:124-131.

- (95) Xu F, Rhodes EC. Oxygen uptake kinetics during exercise. *Sports Med* 1999;27:313-27.
- (96) Neder JA, Nery LE. Fisiologia do Exercício Teoria e Prática. São Paulo: Artes Médicas, 2003.
- (97) Hussain S, Chatillon A, Comtois A, Roussos C, Magder S. Chemical activation of thin fiber phrenic afferents. II. Cardiovascular responses. *J Appl Physiol* 1991;70:77-86.
- (98) Robotham JL, Peters J. Mechanical effects of intrathoracic pressure on ventricular performance. In: Heart/Lung Interactions, edited by SM Scharf and SS Cassidy. New York: Dekker, 1989, p. 251-283 (Lung Biol. Health Dis Ser).
- (99) Mancini D, Walter G, Reichel N *et al.*, Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;85:1364-73.
- (100) Feinstein AR, Fisher MB, Pigeon JG. Changes in dyspnea-fatigue ratings as indicators of quality of life in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:50-55.
- (101) Mancini D, Henson D, LaManca J *et al.*, Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:972-81.
- (102) Marciniuk D, McKim D, Sani R, Younes M. Role of central respiratory muscle fatigue in endurance exercise in normal subjects. *J Appl Physiol* 1994;76:236-41.
- (103) Hill JM. Discharge of group IV phrenic afferent fibers increases during diaphragmatic fatigue. *Brain Res* 2000;856:240-4.
- (104) Spengler CM, Boutellier U. Breathless legs? Consider training your respiration. *News Physiol Sci* 2000;15:101-5.

- (105) Powers SK, Coombers J, Demirel H. Exercise training-induced changes in respiratory muscles. *Sports Med* 1997;24:120-31.
- (106) Francis DP, Wilson K, Davies C, Coats AJ *et al.*, Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. *Circulation* 2000;102:2214-21.
- (107) Poole DC, Sexton WL, Farkas GA, Powers SK. Diaphragm structure and function in health and disease. *Med Sci Sports Med* 1997;29:738-54.
- (108) Russell SD, McNeer FR, Higginbotham MB. Exertional dyspnea in heart failure: A symptom unrelated to pulmonary function at rest or during exercise. *Am Heart J* 1998;135:398-405.
- (109) Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1982;65:1213-1223.
- (110) Rubin SA, Brown HV. Ventilation and gas exchange during exercise in severe chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:Suppl:S63-4.
- (111) Anand IA, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA *et al.*, Edema of cardiac origin: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989;80:299-305.
- (112) Mudge GH, Goldstein S, Addonizio U *et al.*, Twenty-four Bethesda conference: cardiac transplantation – Task Force 3, recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:21-31.
- (113) Costanzo MR, Augustine S, Bourge R *et al.*, Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Circulation* 1995;92:3595-3612.

- (114) Arena R, Humphrey R, Richmond Va. Comparison of ventilatory expired gas parameters used to predict hospitalization in patients with heart failure. *Am Heart J* 2002;143:427-32.
- (115) MacGowan GA, Panzak G, Murali S. Exercise-related ventilatory abnormalities are more specific for functional impairment in chronic heart failure than reduction in peak exercise oxygen consumption. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1167-1173.
- (116) Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tarti re JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the V_E/VCO_2 slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab* 2003;10:267-272.
- (117) Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleeman T *et al.*, Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002;106:3079-3084.
- (118) Wasserman K, Whipp B, Koyal S, Beaver W. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;35:236-243.
- (119) Pinsky MR, Summer WR, Wise RA *et al.*, Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1983;54:950-55.
- (120) Robotham JL, Rabson J, Permutt S *et al.*, Left ventricular hemodynamics during respiration. *J Appl Physiol* 1979;47:1295-1303.
- (121) Sharf SM, Bianco JA, Tow DE, Brown R. The effects of large negative intrathoracic pressure on left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981;63:871-875.
- (122) Sharf SM, Brown R, Warner KG, Khuri S. Intrathoracic pressures and left ventricular configuration with respiratory maneuvers. *J Appl Physiol* 1989;66:481-491.

- (123) Coirault C, Hagège A, Chemia D *et al.*, Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy improves respiratory muscle strength in patients with heart failure. *Chest* 2001;119:1755-1760.
- (124) Agostini P, Guazzi M, Bussotti M, De Vitta S *et al.*, Carvedilol reduces the inappropriate increase of ventilation during exercise in heart failure patients. *Chest* 2002;122:2062-67.
- (125) Acosta B, DiBenedeto R, Rahimi A, Acosta MF *et al.*, Hemodynamic effects of noninvasive bilevel positive airway pressure on patients with chronic congestive heart failure with systolic dysfunction. *Chest* 2000;118:1004-9.
- (126) Killian K, Jones N. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin Chest Med* 1988;9:237-48.
- (127) Gandevia SC. Neural mechanisms underlying the sensation of breathlessness: kinesthetic parallels between respiratory and limb muscles. *Aust NZ J Med* 1988;18:83-91.
- (128) Scott AC, Francis DP, Davies LC, Ponikowski P, Coats AJS, Piepoli MF. Contribution of skeletal muscle ergoreceptors in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2000;529:863-870.
- (129) O'Donnell DE, D'Arsigny C, Ray S, Abdollah H, Webb KA. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1804-1811.
- (130) Krogh A, Lindhard J. The regulation of respiratory and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol* 1913;47:112-136.

- (131) Goodwin GE, MacCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol* 1972;226:173-90.
- (132) Eldridge FL, Millhorn DE, Kiley JP, Waldrop TG. Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercise. *Resp Physiol* 1985;59:313-317.
- (133) Alan M, Smirk FH. Observation in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol* 1937;89:372-83.
- (134) Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzales JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol* 1971;215:789-804.
- (135) MacCloskey DI, Mitchell JH. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol* 1972;224:173-186.
- (136) Kao FF. An experimental study of the pathways involved in exercise hypernea employing cross-circulation techniques. In: The regulation of human respiration, ed. Cunningham DC & Lloyd BB, p. 461-502. Blackwell, Oxford UK.
- (137) Tibes U. Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscles. *Circulation Research* 1977;42:332-341.
- (138) Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of the sympathetic nerve response to static exercise in humans. *Circulation Research* 1985;57:461-69.
- (139) Piepoli M, Clark AL, Coats AJS. Muscle metaboreceptors in hemodynamic, autonomic and ventilatory response to exercise in man. *Am J Physiol* 1985;269:1428-36.

- (140) Kaufman MP, Foster HV. Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway responses to exercise. In: Rowell LB, Shepherd JT. Handbooks of Physiology, section 12, Exercise: Regulation and integration of multiples systems. Oxford University Press for the American Physiological Society, New York, p 381-447.
- (141) Jammes Y, Speck DF. Respiratory control by respiratory and diaphragmatic muscle afferents. In: Dempsey JA, Pack AI, Regulation of Breathing. Marcel Dekker, New York, p. 543-82.
- (142) Duron B. Intercostal and diaphragmatic muscle afferents. In: Hornbein TF, Regulation of breathing, Part I. Marcel Dekker, New York, p. 473-540.
- (143) Balzamo E, Lagier-Tessionnier F, Jammes Y. Fatigue-induced changes in diaphragmatic afferents and cortical activity in the cat. *Respir Physiol* 1992;90:213-226.
- (144) Hill J. Discharge of group IV phrenic afferent fibers increases during diaphragmatic fatigue. *Brain Res* 2000;856:240-44.
- (145) Hussain SNA, Chatillon A, Comtois A, Roussos C, Magder S. Chemical activation of thin-fibers phrenic afferents 2 : cardiovascular responses. *J Appl Physiol* 1991;70:77-86.
- (146) Offner B, Dembowsky K, Czachurski J. Characteristics of sympathetic reflexes evoked by electrical stimulation of phrenic nerve afferents. *J Auton Nerv Syst* 1992;41:103-112.
- (147) Szulczyk A, Szulczyk P, Zywusko B. Analysis of reflex activity in cardiac sympathetic nerve induced by myelinated phrenic nerve afferents. *Brain Res* 1988;447:109-115.

- (148) Seals DR, Suwarno NO, Joyner MJ, Iber C, Copeland JG, Dempsey JA. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in intact and lung denervated humans. *Circulation Research* 1993;72:440-54.
- (149) Eckberg DL, Nerhed C, Wallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol London* 1985;365:181-196.
- (150) Dempsey JA, Sheel WA, St Croix CM, Morgan BJ. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir Physiol & Neurobiol* 2002;130:3-20.
- (151) St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 2000;529:493-504.
- (152) Jammes JE. The effects of changes of extramural, "intrathoracic", pressure on aortic arch baroreceptors. *J Physiol (Lond)* 1971;214:89-103.
- (153) Fleg JL, Piña IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C *et al.*, Assessment of functional capacity in clinical and research applications. An advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102:1591-1597.
- (154) Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol* 1976;41:508-516.
- (155) Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:1249-1253.
- (156) Weiner P, Waizman J, Magadle R *et al.*, The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1999;22:727-732.
- (157) McCool FD, Tzelepis GP. Inspiratory muscle training in the patient with neuromuscular disease. *Phys Ther* 1995;75:996-1005.

- (158) Weiner P, Magadle R, Massarva F *et al.*, Influence of gender and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with asma. *Chest* 2002;197:197-201.
- (159) Aldrich TK, Karpel JP, Uhrlass RM. Weaning from mechanical ventilation: adjunctive use of inspiratory muscle resistive training. *Crit Care Med* 1989;17:143-47.
- (160) Reid WD, Warren CP. Ventilatory muscle strength and endurance training in elderly subjects and patients with chronic airflow limitation: a pilot study. *Phys Can* 1984;36:305-311.
- (161) Ho KKL, Pinski JL, Kannel WB *et al.*, The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
- (162) European Respiratory Society. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997;10:2662-89.
- (163) Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, McCool FD. Lung volume specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol* 1994;77:789-794.
- (164) Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, Fulambarker AM, Patel KK, McCool FD. Pressure-flow specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol* 1994;77:795-801.
- (165) Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1602-08.
- (166) Quanjer PhH, ed. Standardization of lung function tests – 1993 update. Report working party for the European community for steel and coal. *Eur Respir J* 1993;6:Suppl 16.

- (167) Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696-702.
- (168) Byrd RB, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1968;98:848-56.
- (169) Leech JA, Ghezzi H, Stevens D, Becklake MR. Respiratory pressures and function in young adults. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:17-23.
- (170) Nava S, Ambrosino N, Crott P, Fracchia C, Rampulla C. Recruitment of some respiratory muscle during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax* 1993;48:702-07.
- (171) Novitsky S, Segal KR, Chatr-Aryamontri B, Guvakow D, Katch VL. Validity of a new portable indirect calorimeter: the AeroSport TEEM 100. *Eur J Appl Physiol* 1995;70:462-467.
- (172) Wasserman K. Normal values. In: Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ, editors. Principles of exercise testing and interpretation. 3rd ed. California: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.144-162.
- (173) Supinski G, DiMarco A, Dibner-Dunlap M. Alterations in diaphragm strength and fatigability in congestive heart failure. *J Appl Physiol* 1994;76:2707-13.
- (174) Huang CH, Martin AD, Davenport PW. Effect of inspiratory muscle strength training on inspiratory motor drive on RREP early peak components. *J Appl Physiol* 2003;94:462-68.
- (175) 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;32:719-27.

- (176) Brehm BA, Gutin B. Recovery energy expenditure for steady exercise in runners and nonrunners and nonexercisers. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:205-210.
- (177) Chad KE, Quigley BM. Exercise intensity: effect on postexercise oxygen uptake in trained and untrained women. *J Appl Physiol* 1991;70:1713-19.
- (178) Freedman-Akabas S, Colt S, Kissileff HR, Pi-Sunyer FX. Lack of sustained increase in VO_2 following exercise in fit and unfit subjects. *Am J Clin Nutr* 1985;41:545-49.
- (179) Frey GC, Byrnes WC, Mazzeo RS. Factors influencing excess postexercise oxygen consumption in trained and untrained women. *Metabolism* 1993;42:822-28.
- (180) Seldock DA. Fitness level and postexercise energy metabolism. *J Sports Med Phys Fitness* 1994;34:336-42.

12. ANEXOS

ANEXO A: Termo de Consentimento Informado - Esclarecido

TÍTULO: EFICÁCIA DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA MELHORA DA CINÉTICA DE RECUPERAÇÃO DO CONSUMO DE OXIGÊNIO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FRAQUEZA MUSCULAR INSPIRATÓRIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

OBJETIVOS: A finalidade do estudo é de observar o tempo necessário para recuperar o oxigênio após o esforço máximo e o efeito do treinamento ventilatório. O estudo compara duas formas de acompanhamento em pacientes com insuficiência cardíaca. A primeira utiliza o treinamento dos músculos inspiratórios em conjunto com a medicação. A segunda utiliza o mesmo sistema de treinamento muscular inspiratório, no entanto, sem carga para a musculatura inspiratória, juntamente com a medicação.

O senhor(a) será convidado a seguir em acompanhamento no ambulatório de cardiologia deste hospital com a equipe responsável pelo trabalho especializada no seu problema (insuficiência cardíaca). A partir de então realizará todas as avaliações clínicas de rotina além dos seguintes procedimentos:

- 1- Dois (2) testes ergoespirométricos (teste de esteira com análise de oxigênio e gás carbônico), com avaliação da pressão arterial; seguidos de avaliação da pressão inspiratória máxima no quinto e décimo minuto após o término do esforço;
- 2- Duas (2) espirometrias (teste para avaliar o volume e a capacidade pulmonar);
- 3- Medidas semanais da capacidade da musculatura inspiratória em gerar força;
- 4- Realizará um programa de treinamento muscular inspiratório que consiste em respirar através de um circuito por 30 minutos diários, por um período de 12 semanas.

O abaixo assinado e identificado sob a responsabilidade do médico que assina este documento, declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade, reconhecendo que:

- 1° - Foram explicadas as justificativas e os objetivos da pesquisa.
- 2° - Foram explicados os procedimentos que serão utilizados, incluindo os que ainda são experimentais. Junto a outros procedimentos ou testes que se fizerem necessários.
- 3° - Foram descritos os desconfortos e riscos esperados.
Os procedimentos a serem executados poderão apresentar os seguintes efeitos colaterais:
Cansaço, e falta de ar e tontura dor de cabeça e dor de ouvido.
Entendo a possibilidade de que eu venha a experimentar danos relacionados ao estudo.
Entendo que se este dano for informado prontamente ao Dr..... no telefone número..... no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, eu receberei tratamento médico grátis pelos danos causados.
- 4° - Foram descritos os benefícios que poderão ser obtidos.
- 5° - Foi dada garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos,

benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e o meu tratamento. Foi-me explicado que poderei fazer parte de um grupo controle com placebo.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, sobre os meus direitos como participante do mesmo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr..... (investigador) no telefone a qualquer hora.

- 6° - Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do Estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento.
- 7° - Foi dada a garantia de não ser identificado e de ser mantido o caráter confidencial de informação em relação à minha privacidade.
- 8° - Foi assumido o compromisso de proporcionar-me informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade em continuar participando.
- 9° - Foi-me dada garantia de disponibilidade de tratamento médico e indenização a que legalmente teria direito por parte da instituição contratante da pesquisa em caso de danos que a justifiquem e diretamente causados pela mesma.
- 10° - Foi garantido que gastos adicionais serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.
- 11° - Estou ciente de que não existe maior segurança quanto a menor incidência de efeitos colaterais previsíveis ou imprevisíveis.
- 12° - Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

A minha assinatura neste *Consentimento Livre e Esclarecido* dará autorização ao patrocinador do estudo, ao comitê de ética do hospital, e a organização governamental de saúde de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

Por este instrumento tomo parte voluntariamente do presente estudo

Porto Alegre, _____, _____, _____
(dia) (mês) (ano)

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do Médico Responsável: _____

Nome do médico responsável: _____

CREMERS N°.: _____

Declaro que este formulário foi lido para
(nome do paciente) em ____/____/____ (data) pelo
..... (nome do pesquisador) enquanto eu estava presente.

Assinatura da Testemunha

Nome

ANEXO C: Equações de previsão

Seção A: Equação para Pressão Inspiratória Máxima⁽¹⁷³⁾

$$\text{Masculino} = (-0,8 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + (0,48 \times \text{peso}_{\text{kg}}) + \text{constante}$$

Onde: constante = 119,7 ($r^2 = 0,470$ e EPE = 16,7¹)

$$\text{Feminino} = (-0,49 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + \text{constante}$$

Onde: constante = 110,5 ($r^2 = 0,465$ e EPE = 9,1)

Seção B: Equações para consumo de oxigênio⁽¹⁷⁰⁾

Masculino:

$$\text{Fator (F)} = 50,72 - 0,372 \times \text{idade}_{\text{(anos)}}$$

$$\text{Peso Previsto (PP)} = 0,79 \times \text{altura}_{\text{(cm)}} - 60,7$$

Peso Normal (PN):

$$\text{Quando PN} = \text{PP, VO}_2 \text{ de pico (ml/min)} = \text{PN} \times \text{F}$$

$$\text{Quando PN} < \text{PP, VO}_2 \text{ de pico (ml/min)} = [(\text{PP} + \text{PN})/2] \times \text{F}$$

$$\text{Quando PN} > \text{PP, VO}_2 \text{ de pico (ml/min)} = (\text{PP} \times \text{F}) + 6 \times (\text{PN} - \text{PP})$$

Feminino:

$$\text{Fator (F)} = 22,78 - 0,17 \times \text{idade}_{(\text{anos})}$$

$$\text{Peso Previsto (PP)} = 0,65 \times \text{altura}_{(\text{cm})} - 42,8$$

Peso Normal (PN):

$$\text{Quando PN} = \text{PP}, \text{VO}_2 \text{ de pico (ml/min)} = (\text{PN} + 43) \times \text{F}$$

$$\text{Quando PN} < \text{PP}, \text{VO}_2 \text{ de pico (ml/min)} = [(\text{PP} + \text{PN} + 86)/2] \times \text{F}$$

$$\text{Quando PN} > \text{PP}, \text{VO}_2 \text{ de pico (ml/min)} = [(\text{PP} + 43) \times \text{F}] + 6 \times (\text{PN} - \text{PP})$$

**Effect of the Inspiratory Muscle Training
on the kinetics of Recovery of Oxygen Consumption
in Patients with Heart Failure and Inspiratory Muscle Weakness:
A Randomized Clinical Trial.**

*Henrique Güths, Gaspar Rogério da Silva Chiappa,
Jorge Pinto Ribeiro, Ricardo Stein, Pedro Dall'Ago*

Cardiology Division
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Adress for correspondence:

Dr. Pedro Dall'Ago

Rua Sarmiento Leite, 245/302

Departamento de Ciências Fisiológicas

FFFCMPA

Porto Alegre, RS – Brasil

Phone/Fax: 55 51 3286 88 22

e-mail: pdalago@terra.com.br

ABSTRACT

Introduction: Patients with chronic heart failure (CHF) show an altered kinetics of recovery of oxygen consumption (VO_2) and a reduced inspiratory muscle strength 10 minutes after the cardiopulmonary exercise test (CPET). **Objective:** To analyze the effect of inspiratory muscle training on the kinetics of VO_2 recovery in patients with CHF and inspiratory muscle weakness. **Patients and Methods:** Thirty-two patients with CHF and inspiratory muscle weakness were invited to participate in a twelve week inspiratory muscle training (IMT) program consisting of 7 sessions per week, 30 min each one. Increments to maintain 30% of the maximal inspiratory pressure (MIP), compared to baseline resting values, were weekly done. The patients were randomly assigned to a training group (IMT, $n=16$) or a control group (CTL, $n=16$), i.e., both groups were submitted to a Threshold Inspiratory Muscle Trainer but only the IMT group received an inspiratory load. The MIP at rest and 10 minutes after CPET, the functional capacity (peak VO_2), the VO_2 recovery kinetics ($T_{1/2}\text{VO}_2$ e VO_2/t – slope) and the ventilatory efficiency ($V_E/V\text{CO}_2$ – slope) were evaluated before and after IMT. **Results:** The group that performed IMT improved the MIP at rest (mean \pm SD before and after IMT, respectively: 60.5 ± 9.4 vs 129.5 ± 11.4 cmH₂O, ANOVA $P<0.0001$) and 10 minutes after the CPET (46.3 ± 1.7 vs 116.2 ± 15 cmH₂O, ANOVA $P<0.0001$). Compared to pre-treatment data (MIP at rest and 10 minutes after CPET, respectively: 61 ± 2.2 vs 46.3 ± 8.2 cmH₂O, ANOVA $P<0.001$), there was an enhancement in the inspiratory muscle performance after the CPET (129.5 ± 11.4 vs 116.2 ± 15 cmH₂O, ANOVA $P<0.06$). Additionally, in the IMT group the functional capacity (17.2 ± 0.6 vs 20.6 ± 0.7 ml/Kg.min, ANOVA $p<0.05$) and the VO_2 kinetics recovery were also improved ($T_{1/2}\text{VO}_2$ 1.56 ± 0.29 vs 1.04 ± 0.16 min, ANOVA $p<0.05$; VO_2/t – slope at the first minute 0.480 ± 0.12 vs 0.818 ± 0.27 l/min.min, ANOVA $p<0.05$). **Conclusion:** This original randomized, controlled clinical trial showed that increases in the strength and performance of the inspiratory muscles after training were able to improve the VO_2 kinetics recovery and functional capacity of patients with CHF and inspiratory muscle weakness.

Key-words: Chronic Heart Failure, Inspiratory Muscles, VO_2 recovery, Rehabilitation

INTRODUCTION

Inspiratory muscle dysfunction plays an important role in exercise intolerance in patients with chronic heart failure (CHF) although its pathophysiology is still not well understood. The exercise intolerance can be manifested by symptoms of dyspnea and ventilatory muscle fatigue. Reductions in the maximal inspiratory strength and in the performance of inspiratory muscles⁽³⁾, together with an inadequate ventilatory response during exercise^(4,5), support the idea that the respiratory system is rather involved with the limitation of the functional capacity in these patients.

In CHF patients, dyspnea can be associated with incoming stimuli from ergoreceptors, either by the stretching of peripheral muscle fibers (mechanical receptors) or by the accumulation of metabolites due to muscular activity (metabolic receptors). The activation of such receptors would increase the number of afferent stimuli towards brainstem areas to increase the respiratory drive^(6,7).

Because the ventilatory muscles weakness is important for the development of breathlessness or dyspnea⁽⁸⁾ and, consequently, exercise intolerance, the main therapeutic intervention adopted in this condition is inspiratory muscle training. The aim of this intervention is to improve the strength and the performance of these muscles in patients with CHF^(5,9,10).

The kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal effort is also closely associated with exercise intolerance in patients with CHF^(11,12). Previous studies have shown that these patients present delayed half-time peak oxygen consumption recovery ($T_{1/2}VO_2$)^(12,13) and VO_2 recovery kinetics magnitude in relation to time (VO_2/t – slope)^(3,12) when compared to normal subjects. Moreover, there is a slow energetic recovery as evidenced by nuclear magnetic resonance spectroscopy on exercised limbs of CHF patients⁽¹²⁾. The recovery of the oxygen consumption follows the same time-course as the restoration of muscle high-energy phosphates^(14,15), although it appears not to be influenced by the intensity of the developed effort^(16,17).

Similarly, Nanas et al.,⁽³⁾ observed that inspiratory muscle dysfunction is associated with prolonged oxygen recovery kinetics only in a sub-group of patients that showed a fall in MIP higher than 10% between rest and ten minutes following CPET (Weber's functional class C or D). But, unfortunately, the data to support the therapeutic

use of IMT on patients with heart failure attempting to improve the kinetics of oxygen recovery and MIP is still limited.

The aim of the present study was to test the hypothesis that IMT improves the kinetics of oxygen recovery and functional capacity in patients with CHF and inspiratory muscle weakness.

METHODS

Patients population. One hundred and forty patients with an established diagnosis of CHF⁽¹⁸⁾ (systolic dysfunction and ejection fraction < 45% evaluated by a bi-dimensional echocardiogram) and Weber's functional classes of B, C and D⁽¹⁹⁾, coming from the ambulatory for treatment of heart failure of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA) were initially studied. Out of them, only 44 patients fulfilled further including criteria and were invited to participate in the present study. These criteria were: a) to have an inspiratory muscle weakness (MIP at rest lower than 70% of predicted)⁽²⁰⁾ and b) to be clinically stable for at least 3 months. Exclusion criteria included patients who had presented any of the following conditions in the last 3 months: a) uncontrolled CHF, b) any infectious disease, c) use of systemic corticoid treatments, d) myocardial infarct, e) neuromuscular disease, and f) any motor dysfunction. Patients with previous pulmonary disease (as evaluated by a forced expiratory volume at the first second – FEV₁ < 70% and a forced vital capacity – FVC < 80 % compared to predicted values)⁽²¹⁾ or smokers were also excluded. An informed consent as approved by the Institutional Medical Ethics Committee (HCPA) was obtained from all subjects.

Study design. This study is a randomized, blinded, controlled clinical trial. The outcomes were evaluated by investigators that were unaware of each patient treatment. After the initial evaluation, the patients were randomly assigned to the inspiratory muscle training group (IMT) or the control group (CTL). The patients in the former group underwent an IMT program whereas those ones from the CTL group participated in the same scheduled program but with no additional inspiratory load.

Inspiratory muscle training protocol. Patients were randomly assigned to participate in a twelve-week program of ventilatory muscle training composed of seven sessions per week, thirty minutes each session, using a Threshold Inspiratory Muscle Training (Threshold@, New Jersey, USA). Weekly training loads were adjusted to maintain 30% of the MIP^(22,23). During the training, the subjects were instructed to maintain a diaphragmatic ventilatory muscle pattern and a respiratory frequency between 15 and 20 cycles per minute. The IMT was performed at the patients' home. The patients were oriented to return to the HCPA ambulatory once a week in order to reevaluate their MIP and to check if the physiotherapeutic protocol was being properly followed. To reinforce the importance of the implementation of the training protocols, each patient received a worksheet where he/she was asked to write down the moment in the day and the time spent exercising. In addition, during the training period, all patients of both groups were contacted by phone to give positive reinforcement.

Outcomes. All patients carried out an evaluation protocol including the tests described below along a one-week period. The tests were carried out again at the end of the training program.

Assessment of pulmonary function. Patients performed rest spirometric tests using a computerized system (Eric, Jaeger, GmbH, Würzburg, Germany) according to the Brazilian guidelines for spirometry⁽²⁴⁾. To analyze the values of FVC, FEV and vital capacity, referential values approved by the European Respiratory Society⁽²⁵⁾ were used.

Assessment of MIP. Maximal inspiratory pressure was obtained from residual volume with the subjects seated wearing nose clips and with a rigid, plastic flanged mouthpiece in place. The subjects were connected to a system composed of a digital pressure gauge (± 300 cmH₂O, MVD-500 V.1.1 Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, RS, Brazil)^(26,27,28). In order to avoid the effect of learning, the patients carried out twelve measurements on the day before the evaluation of the MIP. To measure the MIP at rest,

the test was repeated six times with an one minute interval among them. Only the maximum value was taken into consideration, as long as the difference between the two highest values did not exceed 5%⁽²⁹⁾. This measurement was also repeated on the fifth and tenth minute after the CPET. The difference between the MIP at rest and the MIP 10 minutes after the CPET was considered as an index of the performance of the inspiratory muscles. A variation greater than 10% in this relation was considered to be twice the acceptable normal variation for MIP measures⁽³⁰⁾. Inspiratory effort was sustained for at least one second. A small hole (2 millimeter) in the mouthpiece was used to prevent glottic closure during the maneuver and to avoid pressure production by facial muscles^(22,23,24). The value obtained for MIP was verified on the pressure transducer for recording the data concerning the MIP. Predicted values were calculated according to the equations proposed by Neder and Nery⁽³¹⁾.

Assessment of cardiopulmonary exercise test. Cardiopulmonary exercise test was performed on a treadmill (IMBRAMED 102000, Porto Alegre, Brazil) following a ramp-incremental protocol (standardized initial speed and inclination of 1.4 miles/h and 2%, respectively) limited by symptoms. Pulmonary gas exchange and ventilatory variables were obtained from calibrated signals derived from rapidly responding gas analyzers and a pneumotachograph. Exhaled gases were quantified in mean aliquots of 20s by a computerized gas analyzer (Total Metabolic Analysis System - TEEM 100[®], AeroSport, Ann Arbor, USA). Ventilatory flow was measured with an average flow pneumatograph (Prevent Pneumotachs, Medical Graphics, St. Paul, USA), as described and validated by Novitsky et al.,⁽²²⁾. The following variables were recorded: VO_2 , VCO_2 , V_E , the respiratory exchange rate (R) and the ventilatory equivalent for carbon dioxide (V_E/VCO_2 – slope). The oxygen consumption at the peak of the exercise was considered the highest value of VO_2 calculated through the mean value of the last 20s. The predicted VO_2 was adjusted for age, gender and weight according to the equations for oxygen consumption described by Wasserman et al.,⁽³³⁾. Before the beginning of each test, a 3 to 5 minutes period was given for to the patient to adapt to the treadmill and the stabilization of gas exchanges ($R < 1,0$). The cardiac rhythm was monitored by

electrocardiogram (ECG, Nikin Kodhen Corporation, Tokyo, Japan), registering the 12 standard derivations at the end of each minute.

Assessment of the VO_2 , VCO_2 and V_E recovery kinetics. After the end of the CPET, the patients were instructed to remain sat down for three minutes while the metabolic and ventilatory variables were measured. To determine the recovery kinetics of these variables, the two methods described below were used: 1) The magnitude of the recovery through the relation of the VO_2 and VCO_2 in relation to time (VO_2/t e VCO_2/t – slope, figure 1) calculated by the model of linear regression and adjusted to a simple exponential curve. That is, the equation that relates the time of the peak VO_2 by the recovery in the first three minutes^(3,12) was used to calculate the value of the oxygen consumption recovery and its magnitude was obtained by the difference between the peak of VO_2 value and the value of VO_2 in the first three minutes after the end of the CPET, 2) the time needed to recover 50% of the peak VO_2 ($T_{1/2}VO_2$), peak VCO_2 ($T_{1/2}VCO_2$) and V_E ($T_{1/2}V_E$) was calculated by means of a software specifically developed using the mathematical model of the minimum square through and the equation $y = a^{e^{-kt}}$, where y corresponds to VO_2 in time, a corresponds to the slope, k is a constant and t stands for the time^(12,34) as they are shown in figure 2.

Assessment of the ventilatory efficiency. The relation between V_E and VCO_2 during exercise was carried out using the linear regression model. All the data provided by the CPET were employed to calculate the slope of the V_E/VCO_2 relation, which was used to analyze the ventilatory efficiency⁽³⁶⁾.

Statistical Analysis. The minimum required sample size needed to identify a difference of 30% between the two aforementioned studied groups, and with a type I error probability of 5% ($\alpha = 0.05$) and a type II error probability of 20% ($\beta = 0.2$), was calculated as being 16 patients per group.

The data were initially plotted on an Excel Spreadsheet (Microsoft, Corporation, Seattle, USA) and translated to the SigmaPlot Statistical Software (SPSS Science, 10.0, Chicago, USA) for statistical analysis.

The baseline data obtained for each group were analyzed by the Student's *t* test for independent samples. The ANOVA test for repeated measure was used to compare differences within each studied group (before and after training values). The magnitude of the kinetics of the VO_2 and the VCO_2 recovery were subsequently compared using the *post-hoc* Tukey test.

The data are expressed as mean \pm standard deviation (SD) and the differences were considered statistically significant when $P \leq 0.05$.

RESULTS

Baseline patients characteristic

From the forty-four patients with CHF and inspiratory muscle weakness that were randomly assigned to the two aforementioned groups, twelve patients did not conclude this study. This occurred as a consequence of the following reasons: 1 of them had an myocardial infarction, 4 did not show up at the initial phase of the study, 3 gave up because of serious dyspnea; 2 underwent revascularization surgery, 1 had atrial fibrillation during CPET and 1 gave up because of bleeding due to excessive anticoagulation therapy. The remaining thirty-two subjects composed the two studied groups IMT (n=16) and CTL (n=16), as depicted in figure 2.

The effect of IMT on inspiratory muscle performance and strength

The inspiratory muscle strength increased in the IMT group at rest (before and after training, respectively: 60.5 ± 9.4 vs 129.5 ± 11.4 cmH₂O, ANOVA $P < 0.0001$) when compared to the CTL group (59.1 ± 6.6 vs 65.2 ± 5.7 cmH₂O). The IMT group showed an increase of $114.7 \pm 5.2\%$ in the MIP at rest (Figure 3B).

On the fifth minute of the recovery after maximal exercise, the IMT group showed a sustained increase in the MIP (46.2 ± 1.8 vs 102 ± 16.9 cmH₂O, ANOVA $P < 0.0001$) when compared to the values from the CTL group (41 ± 1.8 vs 44.6 ± 5.2 cmH₂O). After the tenth minute of recovery, the IMT group improved $14 \pm 9\%$ of the MIP compared to the data obtained at the fifth minute (46.3 ± 1.7 vs 116.2 ± 15 cmH₂O, ANOVA $P < 0.0001$).

These same changes were not found in the CTL group (42.3 ± 1.7 vs 44.3 ± 3.8 cmH₂O), as shown in figure 3A.

Before training, the inspiratory muscles performance, calculated by the variation of the MIP at rest, at the fifth and tenth minute of recovery, showed a fall of $21.7 \pm 5.8\%$. This occurred in the IMT group patients at the fifth minute and was maintained at the tenth minute. Accordingly, the CTL group patients showed a decrease of $29 \pm 10\%$ in this same parameter along the time (Figure 3A).

After the training period, the IMT group showed the same pattern of reduction on the fifth minute ($20.4 \pm 15\%$) and a significant increase of the MIP ($14.6 \pm 9\%$, $P < 0.001$) between the fifth and the tenth minute. When compared to the values obtained at rest and the tenth minute after recovery, no differences were no longer found ($P = 0.06$, figure 3B). However, the reduction of the MIP was higher in the CTL group on the fifth minute ($32 \pm 8.7\%$). This difference was maintained at the tenth minute ($p < 0.05$, figure 3B).

The effect of IMT on the oxygen consumption

As depicted in the figure 4 and table 3, the oxygen consumption in the peak of the exercise increased in the IMT group (around 20%) whereas in the CTL group there was no significant change. Besides, in the group IMT, there was an improvement in the Weber's functional classification of the patients (from B to A) at the end of the twelve week of inspiratory muscle training ($P < 0.0001$).

The effect of IMT on the kinetics of recovery oxygen consumption

The oxygen consumption recovery expressed by the relation $\text{VO}_2/t - \text{slope}$ was higher in patients from the IMT group at the first minute following recovery (before and after the training, respectively: 0.480 ± 0.12 vs 0.818 ± 0.27 L.min⁻¹.min⁻¹, ANOVA $P < 0.0001$); at the second minute (0.669 ± 0.11 vs 1.230 ± 0.44 L.min⁻¹.min⁻¹, ANOVA $P < 0.0001$) and at the third minute (0.892 ± 0.28 vs 1.375 ± 0.42 L.min⁻¹.min⁻¹, ANOVA $P < 0.001$). The CTL group maintained the recovery level showed before the training period (Figure 5 and table 3).

The effect of IMT on the kinetics of recovery of carbon dioxide

Similarly to what occurred for the VO_2 , patients in the IMT group showed a magnitude of the recovery of the VCO_2 , expressed by the relation VCO_2/t – slope, that was faster during the first, second and third minutes after the training. On the other hand, the patients from the CTL group did not change their recovery pattern (Table 3).

The effect of IMT on the metabolic and ventilatory variable recovery time

The half-time of recovery of VO_2 at the peak of the exercise ($T_{1/2}VO_2$) decreased in the IMT group. The CTL group did not reach the same result (figure 6 and table 3).

In this same sense, the half-time for recovery of CO_2 and of ventilation at the peak of the exercise decreased in the IMT group, whereas in the CTL group there were no significant changes (table 3).

The effect of IMT on the ventilatory efficiency

The slope coefficient of the relation V_E/VCO_2 was reduced in the IMT group (before and after training, respectively: 34.65 ± 5.9 vs 30.2 ± 3.1 , ANOVA $P < 0.0001$) when compared with CTL group (figure 7).

DISCUSSION

The results of this study show that inspiratory muscle training can improve several ventilatory and metabolic parameters associated to functional capacity in patients with CHF. In this randomized clinical trial, when we analyzed the ventilatory parameters, we showed an improvement of both the MIP during the rest period as well as after the peak CPET and the performance of the inspiratory muscles, beside a reduction in the $T_{1/2}V_E$. On the other hand, when the metabolic parameters were analyzed, we evidenced an increase in the peak VO_2 , a reduction in the $T_{1/2}VO_2$ and in the $T_{1/2}VCO_2$. Beside, an increase in the magnitude of the relation VO_2/t – slope and of the relation VCO_2/t – slope were found. It is interesting to note that we also observed a decrease in the slope of the relation V_E/VCO_2 , which is associated to ventilatory efficiency.

This is the first controlled clinical trial to show the effects of inspiratory muscle training on the kinetics of oxygen consumption recovery, on strength, and on the performance of inspiratory muscles after maximum effort in patients with CHF. In this study, all subjects showed inspiratory muscle weakness with no clinical evidence of obstructive lung disease.

The use of IMT as a therapeutic modality is adopted with the aim to increase strength and performance of these muscles in patients with altered cardiovascular function, particularly those with CHF. Previous studies^(3,82) have shown that a reduced inspiratory muscle strength 10 minutes after maximum CPET, a reduced magnitude and a prolonged VO_2 recovery time are correlated. Nanas et al.,⁽³⁾ showed that this relation was observed only in a sub-group of patients with a lower functional capacity (Weber's classification C or D). These interesting finding reflect the possibility of a relation between a re-synthesis of the components of the energetic metabolism⁽¹²⁾ and the kinetics of VO_2 recovery. Similarly, the prolonged time of recovery of diaphragmatic blood flow⁽¹⁷¹⁾ could be associated to the kinetics of VO_2 recovery. The availability of energy that originates in the synthesized phosphates could be the main way of prolonging time and diminishing the magnitude of the kinetics of VO_2 recovery^(14,15). Thus, the reduced muscle strength after maximum exercise may be the factor relating to the reduced energy re-synthesis⁽³⁾. The delay in the blood flow recovering of the fatigue-induced diaphragm⁽¹⁷¹⁾ could contribute to prolonging the kinetics of recovery of VO_2 . In fact, in patients with heart failure, the kinetics of recovery of high-energy phosphates is prolonged^(64,65). Previous studies suggest that the oxygen consumption recovery follows the same pattern as the kinetics of energetic recovery⁽¹²⁻⁴⁸⁾.

In intervention studies⁽⁸¹⁾ using aerobic training, there was no evidence of improvement in the kinetics of VO_2 recovery in patients with CHF. Such experiments suggest that the benefits resulting from aerobic training could become manifest during exercise, but not during the recovery. However, there have been contradictions in the literature concerning aerobic training when carried out in athletes or normal subjects, and no consensus has been reached on the impact of exercise as a means of intervention in the kinetics of oxygen consumption recovery^(174, 175, 176, 177, 178).

Myers et al.,⁽⁸¹⁾ conducted a controlled clinical trial to test the hypothesis that a two-month aerobic training program (hiking and cycling) could improve the kinetics of oxygen consumption recovery in patients suffering from CHF after myocardial infarction (ejection fraction < 40%). They found a significant improvement of 29% in peak VO_2 in the group who performed the exercises. However, the magnitude related to the kinetics of VO_2 recovery (constant fall-time and $T_{1/2}\text{VO}_2$) did not show any significant modifications. It should be noted that the inspiratory muscle training was not included in the protocol followed by those patients.

Differently, in the present study, the IMT with a load of 30% of the MIP was used as therapeutic modality, which is a low-cost and easy-to-apply procedure. In our sample composed of patients with stable chronic heart failure submitted to inspiratory muscle training, there was an improvement in the inspiratory muscle performance, a decrease in the $T_{1/2}\text{VO}_2$ and an increase in the relation VO_2/t – slope. These results showed that the respiratory system can have a pivotal role in limiting of exercise. Therefore, the IMT could be an important intervention on improvement of the functional capacity and the excess of post-oxygen consumption (EPOC).

Similarly to the findings of the study carried out by Myers et al.,⁽⁸¹⁾, the improvement of the kinetics of VO_2 recovery was concomitant with the increase of peak VO_2 . The decrease in the inspiratory muscle work resulting from the increase of inspiratory muscle strength, observed after the IMT program, showed in the present study, could be associated to a smaller redistribution of blood flow to the ventilatory muscles^(85,86,87). In fact, if that occurred, a greater blood flow would move towards peripheral muscles and, consequently, VO_2 would increase, as show at the results of this study.

Moreover, sympathetic nerve activity modulation^(86,87) by the respiratory system could participate in the re-distribution of the blood flow by the peripheral mechanisms. The increase of blood flow to the peripheral muscles, as result of a diminished ventilatory work and the consequent decrease in the reflex sympathetic vasoconstriction can act as an important mechanism in turning substrates available and removing catabolites from peripheral muscles⁽⁸⁶⁾.

Studies carried out with healthy subjects show that inspiratory muscle training decrease the inspiratory drive⁽¹⁷²⁾. This fact is related to a lower work load in the ventilatory muscles, thus reducing the development of fatigue. Thus, an improvement on the strength and performance of the diaphragm reduces the use of accessory ventilatory muscles. Therefore, a lower necessity of blood flow to these muscles can be expected during exercise⁽⁸⁷⁾.

Supinski et al.,⁽¹⁷¹⁾ showed, through the analysis of diaphragmatic blood flow in electrically-stimulated induced fatigue, a lower blood flow towards the phrenic nerve. Simultaneously, they observed a higher reactive hyperemia in the diaphragm of animals suffering from heart failure. The recovery of the blood volume at the diaphragmatic level after fatigue was also found to be prolonged, thus reinforces the idea of a participation of the respiratory system in the re-distribution of the cardiac output.

The findings of Cohen-Solal et al.,⁽¹²⁾ concerning the kinetics of recovery of CO₂ support the idea that an alteration of the blood flow during the exercise and during the recovery period, in patients with heart failure. The decrease in the blood flow due to a reduced cardiac output limits the CO₂ return to the lungs, thus delaying the recovery of this metabolic variable. These patients show an excessive increase of the V_E during and after exercise, as a result of the need to maintain normal levels of CO₂.

In the present study, the IMT improved the ventilatory efficiency analyzed by the relation V_E/VCO₂ – slope. Such finding is probably related to the improvement of peripheral perfusion (increase of peak VO₂) and to the increase in the CO₂ production. In fact, the values of the kinetics of recovery of CO₂ (T_{1/2}VCO₂ e VCO₂/t – slope) of this study corroborate the idea that inspiratory muscle strength and the kinetics of CO₂ recovery are in fact related.

The exercise intolerance in patients with heart failure is due, in part, to the fatigue and dyspnea⁽³⁾. The inspiratory muscle weakness is involved in the dyspnea. Therefore, it could be an inducing factor of functional limitation in such patients. These data provide the first evidence that inspiratory muscle training may be a powerful approach to improve the functional capacity associated with improvement of the metabolic and ventilatory status.

CLINICAL IMPLICATIONS

The results found by our group support the idea that it is necessary to measure the inspiratory muscle force in patients with heart failure. If used regularly, this procedure could offer relevant data about the ventilatory function of this group of patients. Based on this evaluation, we can advance in scientific knowledge, and know more about the participation of the respiratory system in the observed functional limitation of the CHF. According to the benefits that can be offered by the inspiratory muscle training program, we suggest that patients that present inspiratory muscle weakness should be included in an IMT program.

Moreover, the kinetics of oxygen consumption recovery can also be improved by inspiratory muscle training, thus reinforcing its utility in the treatment of patients with inspiratory muscle weakness, in which the oxygen consumption recovery was found altered. The findings described along this study reflect the importance of the analysis of the kinetics of oxygen consumption recovery in this group of patients. We have strong evidence to believe that such analysis should be applied to the evaluation of the patients who suffer from heart failure, and it should be included in the routine of this initial method after the end of each CPET. The prognosis benefits found by this study has not yet been tested, and neither has the cost-benefit relation. However, additional studies focusing these items seem important for better understanding the role of the inspiratory muscle training. Since they have not been consistently studied, both its prognosis capacity and its cost-benefit relation deserve to be seriously investigated under the methodological perspective, because only so will we be able to achieve definite responses.

STUDY LIMITATIONS

One important limitation to this study concerns the equipment used for inspiratory muscle training. Threshold shows a limitation concerning to the load quantification that can be used during training. The highest value that can be offered to patients is 41 cmH₂O. Some of the subjects that composed our sample could have been trained with a load higher than that offered by the equipment.

Another limitation, as important as the one mentioned above, concerns the usage of TEEM-100 system for the analysis of the exhaled gases. That equipment measures every ventilatory cycle. Yet, since the data are plotted at a mean of 20 seconds of exercise, some sensitivity could be lost when collecting the data and, therefore, some loss in the detection of ventilatory and metabolic adaptations to inspiratory muscle training.

CONCLUSIONS

This is the first intervention controlled randomized clinical trial with an inspiratory muscle training program to evaluate the kinetics of VO_2 recovery, the strength and the performance of inspiratory muscles after maximum effort.

The study showed that inspiratory muscle training provides an improved strength and performance by the inspiratory muscles, associated with a reduction of the respiratory work. We verify that there is an increase in the functional capacity calculated through the peak VO_2 that can be compared, in effect magnitude, to the observed after the cardiac rehabilitation program based on aerobic exercises.

By analyzing the results obtained in this study, we evidence a decrease in the time of recovery of CO_2 , VCO_2 and of ventilation. The data of the present study contrasts with the evidence existing in the literature, since the data here exposed show that the effects of IMT produce a significant improvement on the kinetics of oxygen consumption recovery and on the metabolic variables.

Finally, the improvement of the ventilatory efficiency evidenced by the reduced slope in the relation V_E/VCO_2 resulting from the inspiratory muscle training shows the importance of this intervention in patients with CHF and inspiratory muscle weakness.

REFERENCES

- (1) Huges PD, Polkey MI, Harris ML, Coats AJS *et al.*, Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Crit Care Med* 1999;160:529-34.
- (2) Daganou M, Dimopoulos I, Alivizatos PA, Tzelepis GE. Pulmonary function and respiratory strength in chronic heart failure: comparison between ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 1999;81:618-20.
- (3) Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Alexopoulos G, Samakovli A, Kanakakis J, Tsolakis E, Roussos C. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:503-08.
- (4) Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1326-32.
- (5) Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:320-329.
- (6) Clark AL, Coats AJ. Mechanism of exercise intolerance in cardiac failure: abnormalities of skeletal muscle and pulmonary function. *Curr Opin Cardiol* 1994;9:305-14.
- (7) Ribeiro JP, Knutzel A, Rocco MB, Hartley H. Periodic Breathing during exercise in severe heart failure. *Chest* 1987;92:555-56.
- (8) Mancini D, Nazzaro D, Ferraro N, Chance B, Wilson JR. Demonstration of respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:492-8.
- (9) Reid WD, Smarai B. Respiratory muscle training for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther* 1995;75:996-1005.
- (10) Gossenlink R, Troosters T, Decramer M. Exercise training in COPD patients: the basic question. *Eur Respir J* 1997;10:2884-2891.

- (11) Koike A, Yajima T, Adachi H, Shimizu N, Kano H, Sugimoto K, Niwa A, Marumo F, Hiroe M. Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a Constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1995;91:1719-1724.
- (12) Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, Geneves M, Caviezel B, Gourgon R. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure: analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation* 1995;91:2924-2932.
- (13) deGroote P, Millaire A, Decoux E, Nogue O, Guimer P, Ducloux G. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:168-75.
- (14) Piiper J, Di Prampero PE, Cerretelli P. Oxygen debt and high-energy phosphates in gastrocnemius muscle of the dog. *Am J Physiol* 1968;215:523-31.
- (15) Piiper J, Spiller P. Repayment of O₂ debt and resynthesis of high-energy phosphates in gastrocnemius muscle of the dog. *J Appl Physiol* 1970;28:657-62.
- (16) Sapega AA, Sokolow DP, Graham TJ, Chance B. Phosphorus nuclear magnetic resonance: a non-invasive technique for the study of muscle bioenergetics during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1987;19:410-20.
- (17) McCully KK, Strear C, Prammer M, Leigh JS Jr. Recovery of PCr after exercise as an index of oxidative capacity in man. *FASEB* 1990;4:A1212.
- (18) Ho KKL, Pinski JL, Kannel WB *et al.*, The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
- (19) Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1982;65:1213-1223.
- (20) Weiner P, Waizman J, Magadle R *et al.*, The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1999;22:727-732.
- (21) European Respiratory Society. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997;10:2662-89.

- (22) Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, McCool FD. Lung volume specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol* 1994;77:789-794.
- (23) Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, Fulambarker AM, Patel KK, McCool FD. Pressure-flow specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol* 1994;77:795-801.
- (24) Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1602-08.
- (25) Quanjer PhH, ed. Standardization of lung function tests – 1993 update. Report working party for the European community for steel and coal. *Eur Respir J* 1993;6:Suppl 16.
- (26) Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696-702.
- (27) Byrd RB, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1968;98:848-56.
- (28) Leech JA, Ghezzi H, Stevens D, Becklake MR. Respiratory pressures and function in young adults. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:17-23.
- (29) Nava S, Ambrosino N, Crott P, Fracchia C, Rampulia C. Recruitment of some respiratory muscle during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax* 1993;48:702-07.
- (30) Barnes TA, Core Textbook of Respiratory Care. 2^a ed St Louis, Missouri: Mosby Inc, 1994.
- (31) Neder JA, Nery LE. Fisiologia do Exercício Teoria e Prática. São Paulo: Artes Médicas, 2003.
- (32) Novitsky S, Segal KR, Chatr-Aryamontri B, Guvakow D, Katch VL. Validity of a new portable indirect calorimeter: the AeroSport TEEM 100. *Eur J Appl Physiol* 1995;70:462-467.
- (33) Wasserman K. Normal values. In: Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ, editors. Principles of exercise testing and interpretation. 3rd ed. Califórnia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.144-162.
- (34) Pavia L, Myers J, Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest* 1999;116:808-13.

- (35) Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tartière JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the V_E/VCO_2 slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab* 2003;10:267-272.
- (36) Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Nikolaou C *et al.*, Early recovery of oxygen kinetics after submaximal exercise test predicts functional capacity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001;3:685-692.
- (37) Supinski G, DiMarco A, Dibner-Dunlap M. Alterations in diaphragm strength and fatigability in congestive heart failure. *J Appl Physiol* 1994;76:2707-13.
- (38) Massie BM, Conway M, Yonge R, Frostick S *et al.*, ³¹P Nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 1987;60:309-15.
- (39) Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S *et al.*, Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988;78:320-26.
- (40) Harris RR, Edwards R, Hultman E, Nordesjo LO, Nyland B, Sahlin K. The time course of phosphorylcreatine resynthesis during recovery of the quadriceps muscle in man. *Pflügers Arch* 1976;367:137-42.
- (41) Myers J, Gianrossi R, Schwitter J *et al.*, Effect of exercise training on postexercise oxygen uptake kinetics in patients with reduced ventricular function. *Chest* 2001;120:1206-11.
- (42) Brehm BA, Gutin B. Recovery energy expenditure for steady exercise in runners and nonrunners and nonexercisers. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:205-210.
- (43) Chad KE, Quigley BM. Exercise intensity: effect on postexercise oxygen uptake in trained and untrained women. *J Appl Physiol* 1991;70:1713-19.
- (44) Freedman-Akabas S, Colt S, Kissileff HR, Pi-Sunyer FX. Lack of sustained increase in VO_2 following exercise in fit and unfit subjects. *Am J Clin Nutr* 1985;41:545-49.
- (45) Frey GC, Byrnes WC, Mazzeo RS. Factors influencing excess postexercise oxygen consumption in trained and untrained women. *Metabolism* 1993;42:822-28.
- (46) Seldock DA. Fitness level and postexercise energy metabolism. *J Sports Med Phys Fitness* 1994;34:336-42.

- (47) Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF *et al.*, Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* 1997;82:1573-1583.
- (48) Harms CA, Wetter TJ, McClaram SR, Pegelow DF, Nickele GA *et al.*, Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol* 1998;85:609-618.
- (49) Harms CA, Wetter TJ, St Croix CM, Pegelow DF, Dempsey JA. Effects of respiratory muscle work on exercise performance. *J Appl Physiol* 2000;89:131-138.
- (50) Huang CH, Martin AD, Davenport PW. Effect of inspiratory muscle strength training on inspiratory motor drive on RREP early peak components. *J Appl Physiol* 2003;94:462-68.

FIGURES

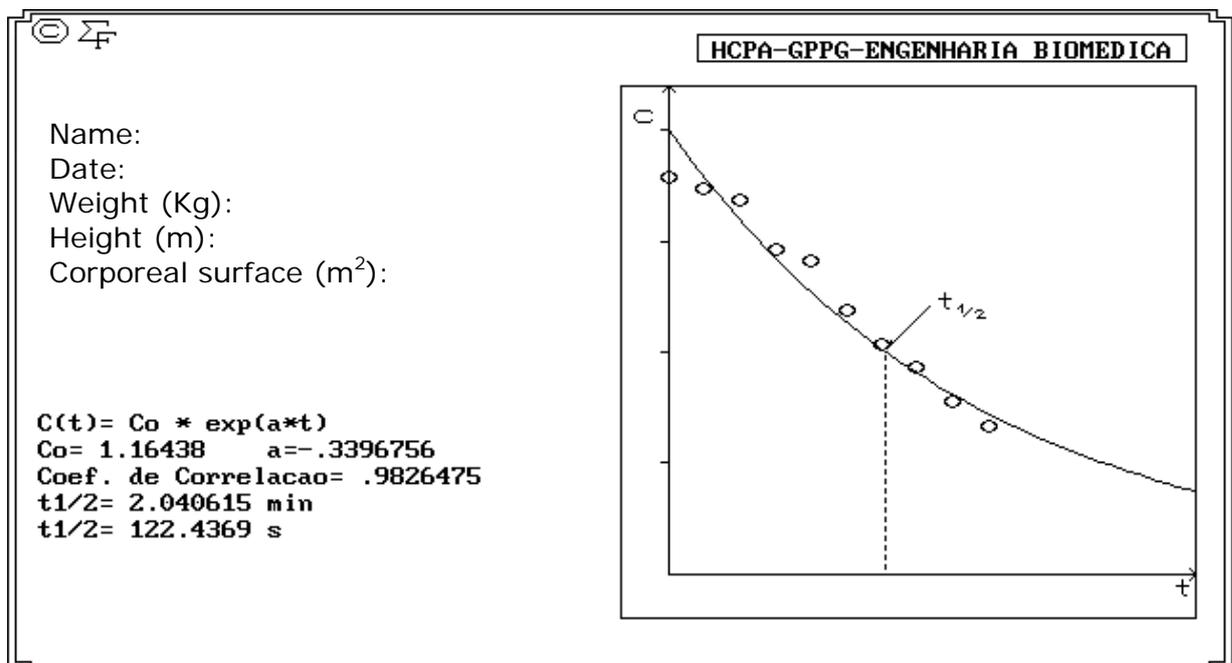


Figure 1. Demonstrative example of Software to calculate the $T_{1/2}VO_2$.

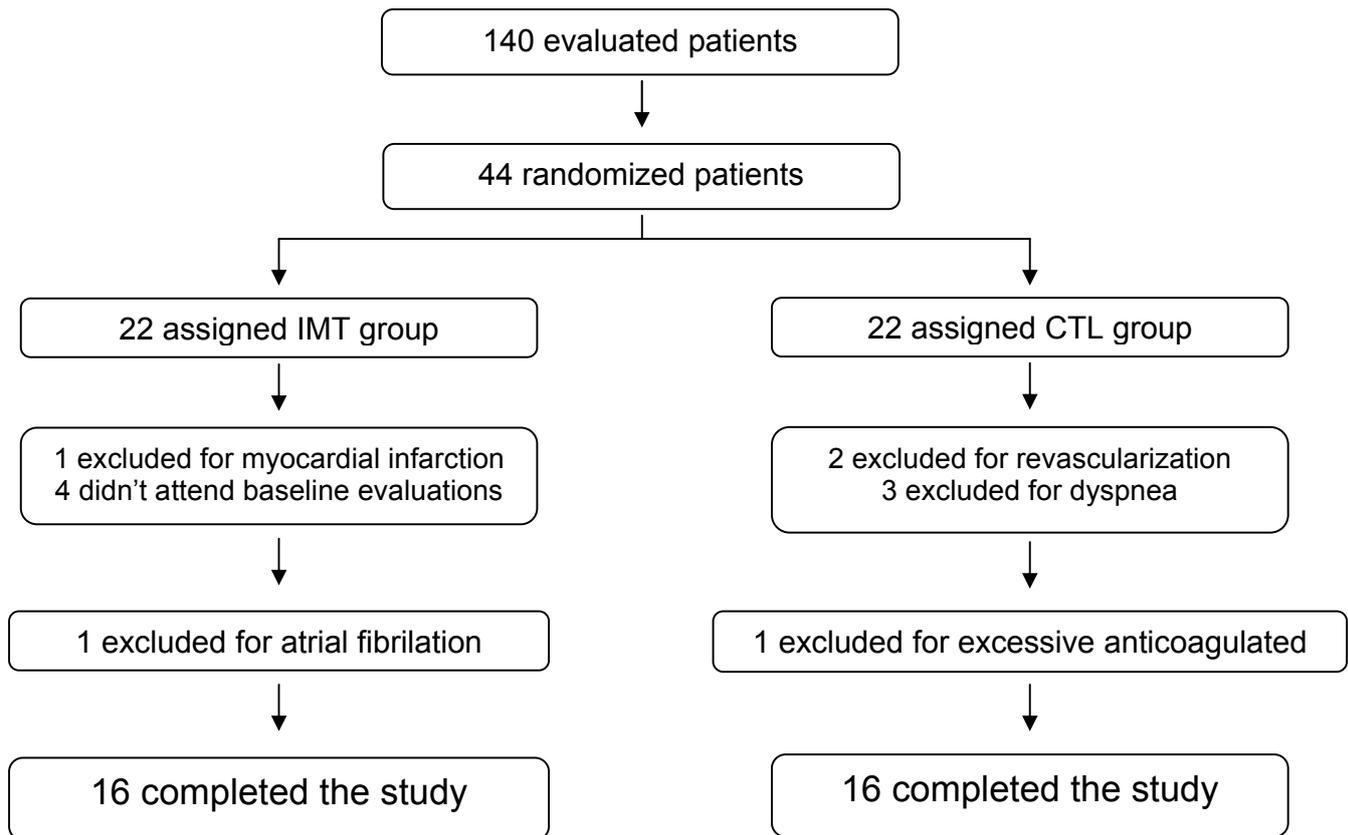


Figure 2. Patients selection process

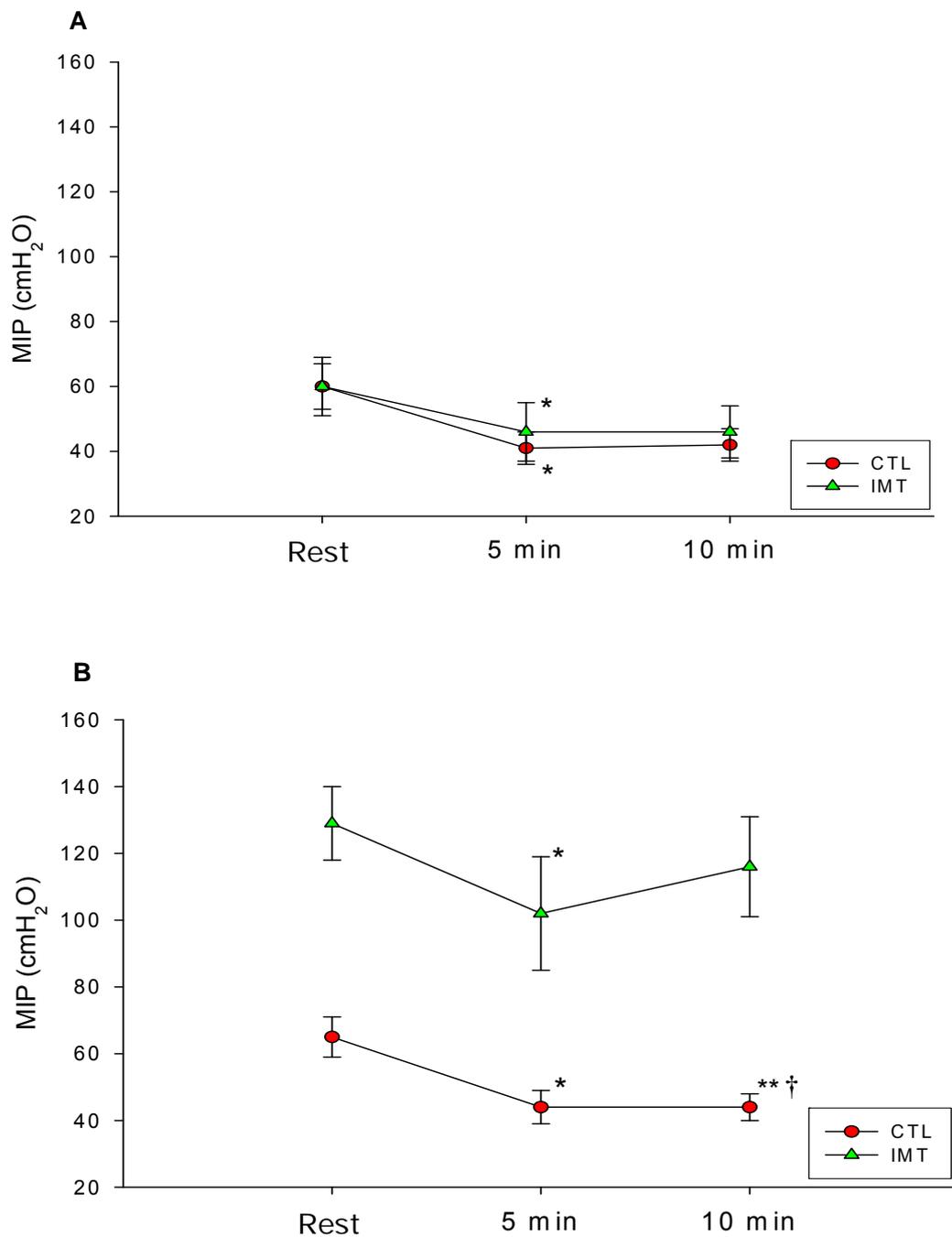


Figure 3. MIP values (mean \pm SD) during the rest period, on the fifth and the tenth minute after the end of the CPET. The inspiratory muscle training group (IMT) and the control group (CTL) **A**: Period before the muscle training, **B**: period after muscle training. ANOVA for repeated measurements, the IMT group vs CTL group (ANOVA: $P < 0.0001$) *rest vs 5th minute (ANOVA $P < 0.0001$). **Rest vs 10th minute ($P < 0.0001$); †5th minute vs 10th minute ($P < 0.0001$).

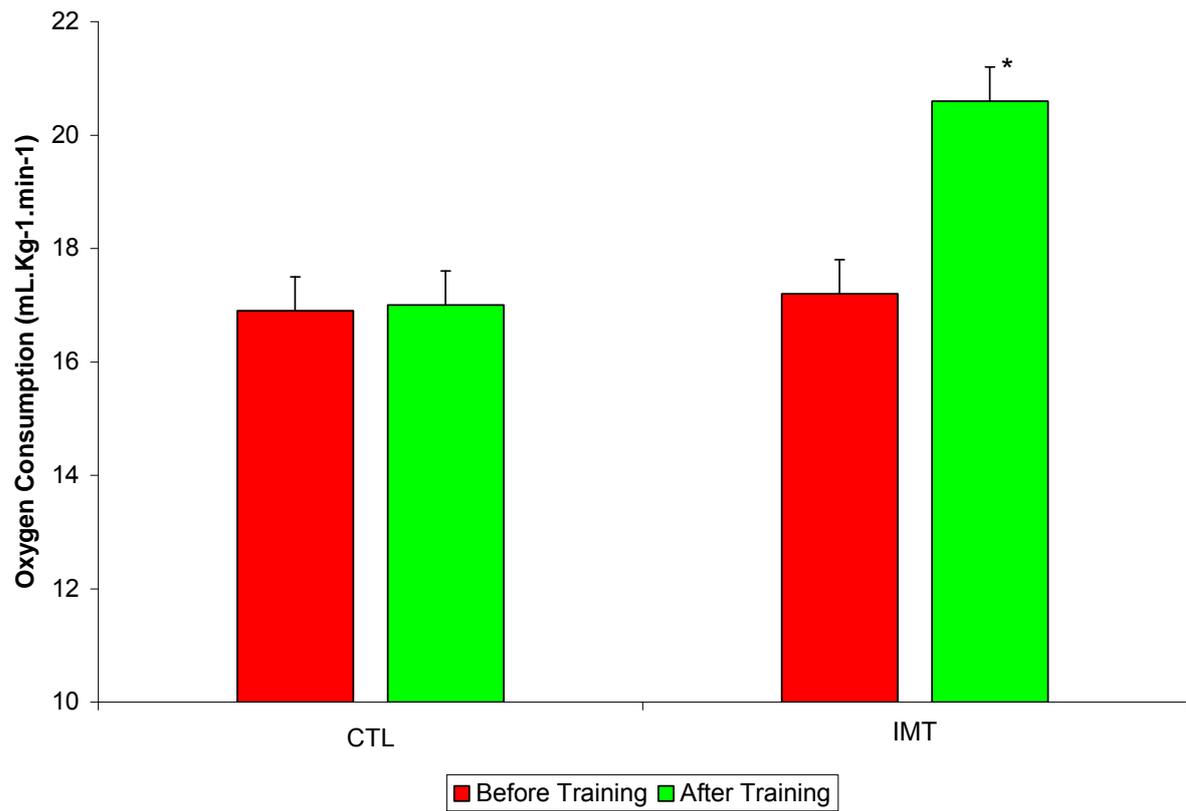


Figure 4. Peak VO₂ values before and after training. The inspiratory muscle training group (IMT) and the control group (CTL). ANOVA for repeated measurements P<0.05.

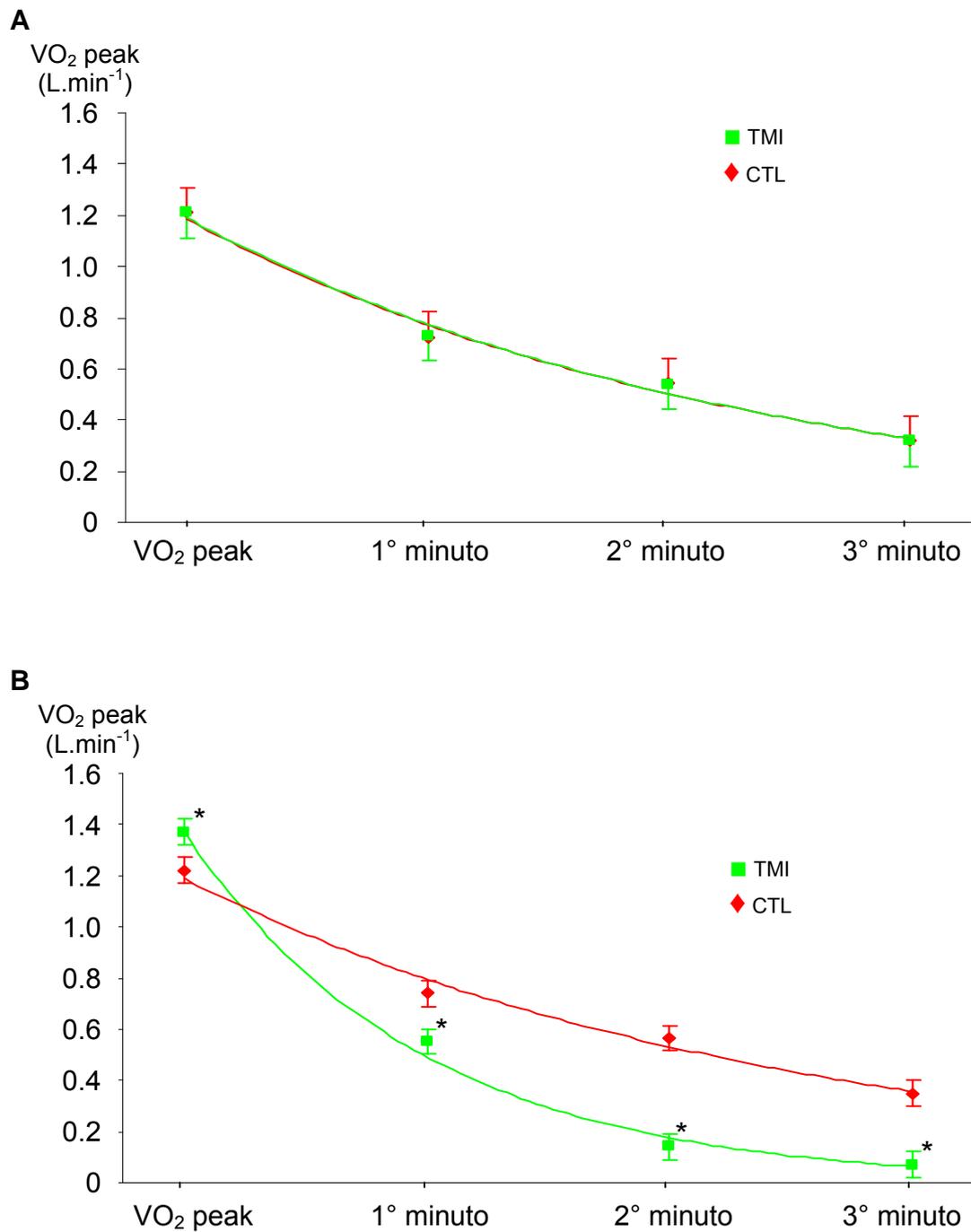


Figure 5. Values of the VO₂ kinetics during recovery (mean \pm SD) in the first three minutes after the end of the CPET. Inspiratory muscle training group (IMT) and control group (CTL) **A**: period before to inspiratory muscle training, **B**: Period after inspiratory muscle training. ANOVA for repeated measurements, $P < 0.05$.

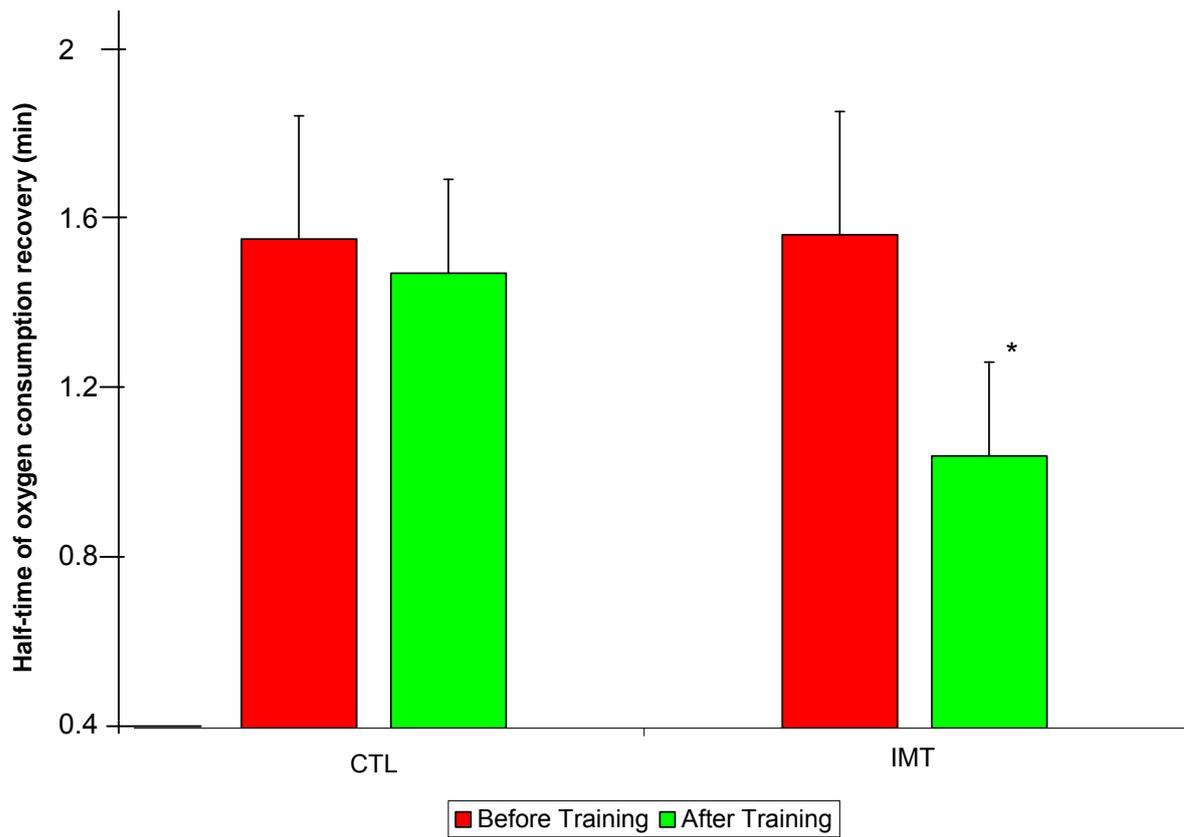


Figure 6. Values of the time required for a 50% fall from peak VO_2 , before and after training. Inspiratory muscle training group (IMT) and Control group (CTL). ANOVA for repeated measurements $P < 0.05$.

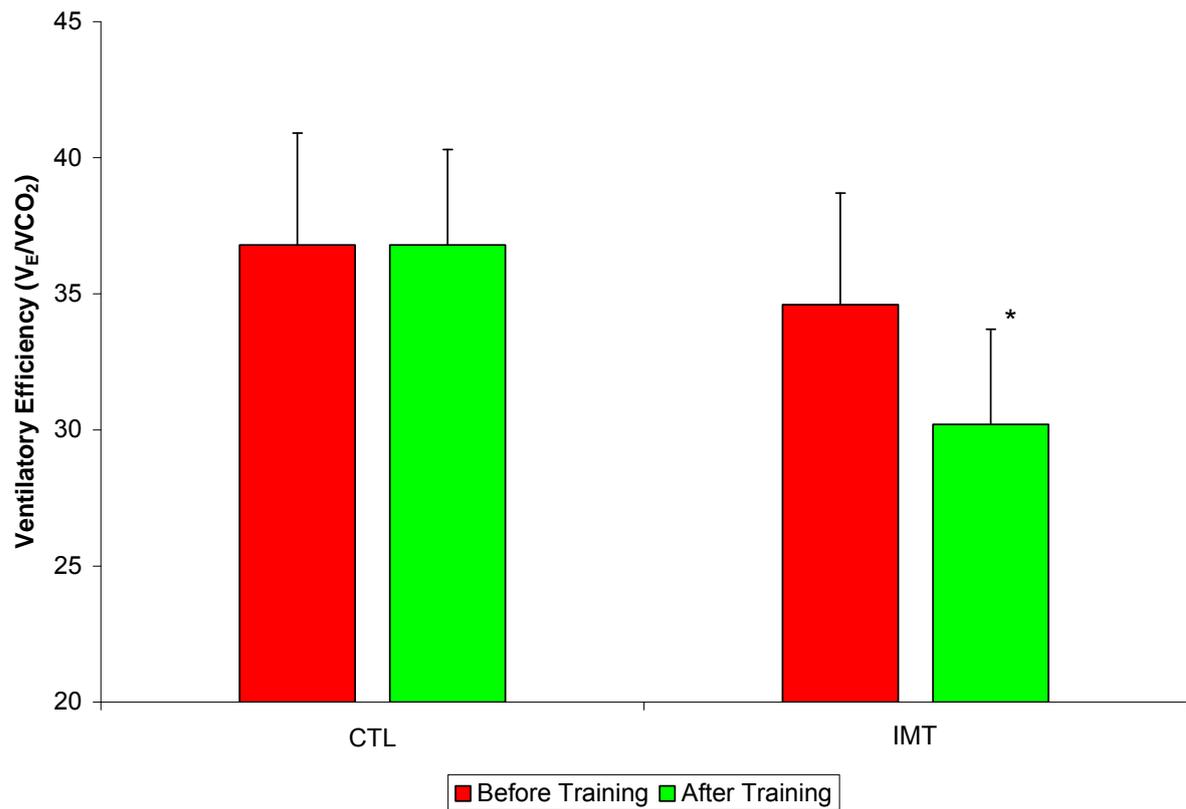


Figure 7. Values of the V_E/V_{CO_2} – slope before and after training. The inspiratory muscle training group (IMT) and the control group (CTL). ANOVA for repeated measurements $P < 0.05$.

TABLES

Table 1. Clinical and functional characteristics of the patients.

	CTL group (n=16)	ITM group (n=16)	P
Sex, Male/Female	10/6	11/5	
Age, Years	58±2	54±2.6	0.21
Body mass index	26.6±5	26.8±3.6	0.86
CHF etiology			
Ischemic Cardiomyopathy	7	6	0.90
Dilated Cardiomyopathy	9	10	0.60
FEV ₁ , %predicted	90±3.4	84±3.5	0.20
FVC, %predicted	85±2.5	85±3.2	0.96
Ejection fraction, %*	38±3.3	39±2.9	0.79
MIP, cmH ₂ O	58±1.3	61±2.2	0.29
MIP, % predicted	59.8±2	59.5±2.2	0.89
MIP after 5 minutes, cmH ₂ O	41±5.9	46.2±9.2	0.12
MIP after 10 minutes, cmH ₂ O	42±5.6	46.3±8.2	0.10
Δ MIP at rest vs 5 minutes, %	29±10	21.7±5.8	0.16
Δ MIP at rest vs 10 minutes, %	27.9±9	21.5±4.5	0.25
Δ MIP 5 minutes vs 10 minutes, %	3.4±2	0.99±2	0.43

The values are expressed as mean ± standard deviation (SD).

* evaluated through bi-dimensional ecocardiography.

Table 2. Medicament use before and after the training period

	Before training		After training	
	CTL group	IMT group	CTL Group	IMT Group
Medicament % (n)				
Diuretics	81.25 (13)	81.25 (13)	87.5 (14)	87.5 (14)
Digoxin	50 (8)	50 (8)	56.25 (9)	56.25 (9)
IECA	75 (12)	75 (12)	75 (12)	75 (12)
Beta-blockers	62.5 (10)	62.5 (10)	56.25 (9)	56.25 (9)

Values are expressed in percentage numbers. There was no significant difference between the groups in the periods before and after training when compared to the Student *t* test for independent samples.

Table 3. Metabolic results during the CPET before and after inspiratory muscle training.

	CTL group (n=16)		TMI group (n=16)	
	Before	After	Before	After
VO ₂ peak, mL.Kg ⁻¹ .min ⁻¹	16.9±0.6	17±0.8	17.2±0.6	20.6±0.7*†
VO ₂ peak, % predicted	66.7±2.4	67.7±2.5	60.2±2.3	72±2.4*†
VO ₂ /t – slope 1 st minute,* ¹	0.489±0.12	0.480±0.10	0.480±0.12	0.818±0.27*†
VO ₂ /t – slope 2 nd minute,* ¹	0.667±0.21	0.654±0.12	0.669±0.11	1.230±0.44*†
VO ₂ /t – slope 3 rd minute,* ¹	0.892±0.29	0.871±0.18	0.892±0.28	1.375±0.42*†
VCO ₂ /t – slope 1 st minute,* ¹	0.455±0.22	0.487±0.20	0.459±0.21	0.682±0.26*†
VCO ₂ /t – slope 2 nd minute,* ¹	0.739±0.35	0.723±0.35	0.768±0.34	1.096±0.39*†
VCO ₂ /t – slope 3 rd minute,* ¹	0.965±0.39	0.971±0.48	0.976±0.43	1.346±0.44*†
T _{1/2} VO ₂ (min)	1.55±0.22	1.47±0.35	1.56±0.29	1.04±0.16*†
T _{1/2} VCO ₂ (min)	1.60±0.3	1.59±0.2	1.60±0.3	1.31±0.2*†
T _{1/2} V _E (min)	1.63±0.1	1.63±0.2	1.62±0.2	1.33±0.2*†
V _E /VCO ₂ – slope	36.8±4.1	36.8±3.7	34.6±3.5	30.2±3.1*†
R	0.99±0.02	1.03±0.02	1.03±0.01	1.06±0.03

The values are expressed as mean ± SD. Before means prior to training program; after means after the training program; *P<0.05 before vs after; ANOVA for repeated measurements; †P<0.05 IMT group vs CTL group. *¹ expressed in L.min⁻¹.min⁻¹.