Patricia Fernandes Trevizan

**Efeitos do treinamento físico aeróbico associado ao treinamento
respiratório no controle neurovascular e na força muscular
respiratória em pacientes com insuficiência cardíaca**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Trevizan, Patricia Fernandes

Efeitos do treinamento físico aeróbico associado ao treinamento respiratório no controle neurovascular e na força muscular respiratória em pacientes com insuficiência cardíaca / Patricia Fernandes Trevizan. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Negrão.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Sistema nervoso simpático 3.Células quimiorreceptoras 4.Músculos respiratórios 5.Exercício 6.Exercícios respiratórios

USP/FM/DBD-049/17

Dedicatória

Aos meus pais, **Vera e Ademir**, exemplos diários dos mais preciosos valores. Inspirações para minha vida. Fontes inesgotáveis de amor e sabedoria. Por dedicarem a vida à felicidade da nossa família. Vocês foram fundamentais em mais esse sonho!

À minha irmã **Letícia**, minha primeira amiga e cúmplice. Obrigada pelo incentivo de toda a vida e, principalmente, dessa fase.

Ao meu marido **Daniel**, surpresa que o InCor me reservou. Seu amor, compreensiva espera e experiência científica foram essenciais nessa trajetória. Meu companheiro de jornadas e sonhos, que, agora, teremos a vida para buscar.

Essa conquista é nossa!

“... Através do amor vemos as coisas com mais tranquilidade e somente com essa tranquilidade um trabalho pode ser bem sucedido”

Vicent Van Gogh

Agradecimentos

*A **Deus**, por manter a fé sempre presente, até quando apenas ela restava. Pela força, resiliência e pessoas que colocou em meu caminho nessa jornada.*

*Aos **pacientes**, fonte de inspiração na busca do conhecimento. Pela parceria, comprometimento e confiança em meu trabalho. O aprendizado que vocês me proporcionaram vai além do que a ciência pode explicar. Lições para vida.*

*Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão**, meu orientador. Pela oportunidade em desenvolver meu doutorado em seu laboratório, pelo aprendizado proporcionado por sua maturidade acadêmica e por permitir-me vivenciar a pesquisa de ponta em um centro de referência.*

*Ao **Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho**, exemplo de docente, pesquisador e ser humano. Pelo acolhimento, disponibilidade e por me abrir as portas do seu grupo. Ao Grupo de Músculo Respiratório da Pneumologia InCor: **Dr. Pedro Caruso**, **Dr. André Albuquerque**, **Dra. Renata Pletsch**, **Dra. Leticia Cardenas**, **Ft. Ms. Mayra Caleffi**, **Ft. Jeferson Ferreira**, **Dra. Pauliane Santana**, **Ft. Vinicius Iamonti** e **Carmen Siqueira** pela amizade, parceria nas coletas e conhecimento agregado à essa tese e à minha formação.*

*Ao **Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida**, pela grande colaboração nesse projeto. Exemplo de médico, ética e comprometimento com os pacientes. Por me permitir aprender e acompanhar a prática médica feita com excelência no tratamento da insuficiência cardíaca. À sua equipe, **Dra. Eliane Alves**, **Livia Timbó** e todos os residentes que passaram pelo seu ambulatório nos últimos 5 anos e contribuíram para esse aprendizado.*

*À **Dra. Patricia Alves Oliveira**, pela parceria e amizade. Seu otimismo, apoio e comprometimento comigo, com os pacientes e com esse projeto tornaram essa jornada mais amena. Sua competência e humildade são valiosas.*

Ao Dr. Edgar Toschi Dias, exemplo de dedicação e perseverança. Seu rigor metodológico e respeito à pesquisa são admiráveis. Principalmente, pela convivência, conselhos e ombro amigo, sempre!

À Dra. Lígia de Moraes Antunes-Corrêa. Ter você como co-autora desse projeto foi um privilégio. Sua experiência científica foi fundamental para conclusão desse trabalho. Obrigada pela convivência e amizade.

À Dra. Denise Moreira Lima Lobo, minha cúmplice, contemporânea do estágio probatório à conclusão do doutorado. Seu minucioso trabalho e persistência são admiráveis. Obrigada pela dedicação e parceria ao longo desses 7 anos.

À Dra. Thais Simões Nobre Pires Santos, minha irmã paulistana. Por tornar os dias do laboratório mais leves e alegres. Sua sensibilidade e carinho foram especiais.

À Dra. Ana Luiza Sayegh, Ms. Adriana Sarmiento, Ms. Sara Rodrigues, Ms. Akothirene Dutra, Ms. Felipe Cepeda, Dr. Igor Santos pela amizade e carinho no dia a dia. Pelos cafés regados a risadas, angústias e alegrias. Compartilhar com vocês essa jornada foi incrível. Vocês são muito especiais!

Ao Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza, amigo e padrinho, pelo apoio e sábios conselhos. À sua esposa Carolina e filha Raphaela pelo acolhimento e carinho de sempre em Juiz de Fora.

Às Profas. Dras. Maria Urbana Rondon e Ivani Trombetta pelos exemplos de profissionais e humildade. Pela “porta sempre aberta” para sanar dúvidas técnicas e acolher quando necessário.

Aos amigos e colegas da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício: Dra. Luciene Azevedo, Dra. Raphaela Groehs, Dr. Marcelo Santos, Dra. Patricia Perligeiro, Dra. Aída Turquetto, Carlos Henrique, Ms. Larissa Ferreira, Carlos Nascimento, Francis Ribeiro, Rafael Armani, Guilherme Fonseca, Kelly Correia, Renan Guerra, Thiago Goya, Rosyvaldo Silva, Bruna Piovezani, Dra. Clévia

Passos e Leandro Silva. Pela convivência diária e enriquecedoras trocas de experiências.

À equipe multiprofissional da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício: professores de educação física – **Daniela Agostinho, Camila Paixão** e todos os alunos do aprimoramento, nutricionista **Glauce Carvalho**, psicólogas **Luciana Angelo e Marina Penteado**, pelo profissionalismo e atenção aos pacientes, pela troca de conhecimentos. Sem dúvida, o trabalho em equipe faz a diferença!

Aos médicos da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, **Dra. Maria Janieire N.N. Alves, Dra. Ana Maria Braga, Dra. Fabiana Hodas, Dr. Marcel Costa, Dra. Amanda Gonzales** pelos exames e suporte médico aos pacientes sempre que necessário. Em especial, à **Dra. Luciana D.N.J. de Matos**, por abrir as portas da minha segunda casa em São Paulo, o Hospital Israelita Albert Einstein.

Aos amigos do Hospital Israelita Albert Einstein, pelo incentivo e compreensão. Por me apresentarem um mundo novo e ideal de assistência à saúde. Mas, principalmente, pelo exemplo de cuidado humano e trabalho em equipe. À minha chefe, **Ft. Ms. Raquel Caserta Eid**, pela oportunidade de vivenciar, além de tudo isso, a docência. Vocês estarão sempre em meu coração!

À **Dra. Maria Cristina Donadio Abduch** e ao **Dr. Wilson Matias** pela pronta e competente colaboração na realização dos exames de ecocardiografia.

Ao **Cláudio** da bioengenharia clínica pelo suporte e socorro técnico com os equipamentos sempre que necessário.

Às secretárias da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício **Sandra, Fabiana, Mônica, Mari e Rosângela**. Pelo cuidado e acolhimento comigo e com os pacientes. Por facilitar a resolução de problemas técnicos e burocráticos e, assim, permitir a funcionalidade da Unidade.

*Às secretárias da Pós-Graduação em Cardiologia, **Neusa Dini, Juliana Lattari, Mônica Souto e Valdecira Barbosa**, pelos esclarecimentos e ajuda sempre que necessário.*

*Aos meus mestres da PUC Campinas, minha casa de formação em fisioterapia. **Prof. Dr. Mário Augusto Paschoal**, responsável por despertar minha paixão pela fisioterapia em cardiologia e por me inserir na vida científica. Às **Profas. Dras. Silvia Soares e Rosmari Oliveira** pelos exemplos de docência, por me fazerem perder o medo e me encantar pela fisioterapia hospitalar. À **Ft. Ms. Gabriela Bertolini Matheus**, minha preceptora da residência, por me guiar nos meus primeiros passos como fisioterapeuta de forma tão humana e profissional. Vocês tiveram grande influência nas minhas escolhas e na profissional que me tornei. Minha gratidão e admiração eterna à vocês.*

*À **Ft. Priscila Held** e ao **Enf. Rogério Lima**, meus contemporâneos da residência. Pela amizade e cumplicidade. Mesmo de longe, sinto o carinho e a torcida de vocês continuamente.*

*Às amigas da faculdade **Lilian, Paula, Camila, Fernanda, Daniele, Marcela e Carolina**. Pelo apoio, incentivo e divertida convivência ao longo desses 10 anos de formadas.*

*Às amigas de Campinas, de toda a vida. **Patricia, Paola, Priscila e Thais**. Pela torcida, apoio e colo quando necessário. Além do vôlei, colégio, casamentos, filhos.. esse é mais um capítulo na nossa história.*

*À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo apoio financeiro para realização desse projeto (#201522814-5).*

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca têm certeza do seu destino”

Leonardo da Vinci

*“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens,
mas em ter novos olhos”*

Marcel Proust

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Controle neurohumoral na insuficiência cardíaca	3
1.2 Controle quimiorreflexo na insuficiência cardíaca	3
1.3 Alterações ventilatórias na insuficiência cardíaca	8
1.4 Treinamento físico na insuficiência cardíaca	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Primário	14
2.2 Objetivo Secundário	14
3 MÉTODOS	15
3.1 Delineamento do estudo	16
3.2 Amostra	16
3.3 Medidas e Procedimentos	18
3.3.1 Função cardíaca	18
3.3.2 Capacidade funcional	18
3.3.3 Atividade nervosa simpática muscular	19
3.3.4 Fluxo sanguíneo muscular	20
3.3.5 Pressão arterial e frequência cardíaca	21
3.3.6 Controle quimiorreflexo	22
3.3.7 Força muscular respiratória	24

3.3.7.1 Pressões respiratórias máximas	24
3.3.7.2 Pressão esofágica, gástrica e transdiafrgmática	25
3.3.7.3 Manobra de <i>Sniff</i>	26
3.3.7.4 Estimulação muscular magnética (<i>Twitch</i>)	27
3.3.7.5 Teste de esforço máximo	28
3.3.8 Avaliações sanguíneas	30
3.3.9 Qualidade de vida	30
3.3.10 Protocolos de treinamento físico	30
3.3.10.1 Treinamento físico aeróbico	30
3.3.10.2 Treinamento respiratório	31
3.4 Análise estatística	32
4 RESULTADOS	34
4.1 Características pré intervenção	37
4.2 Efeitos da intervenção	41
4.2.1 Parâmetros hemodinâmicos e neurovasculares	41
4.2.2 Capacidade funcional	44
4.2.3 Qualidade de vida, função cardíaca e parâmetros sanguíneos	46
4.2.4 Parâmetros respiratórios	48
4.3 Controle quimiorreflexo	51
4.3.1 Controle quimiorreflexo periférico	51
4.3.1.1 Características pré intervenção	51
4.3.1.2 Efeitos da intervenção	53
4.3.2 Controle quimiorreflexo central	62
4.3.2.1 Características pré intervenção	62
4.3.2.2 Efeitos da intervenção	64
5 DISCUSSÃO	73
5.1 Efeitos dos treinamentos no controle neurovascular	74
5.2 Efeitos dos treinamentos na capacidade funcional	75
5.3 Efeitos dos treinamentos na força muscular respiratória	76
5.4 Efeitos dos treinamentos na função cardíaca, parâmetros sanguíneos e qualidade de vida	76

5.5 Efeitos do treinamento no controle quimiorreflexo	77
5.6 Limitações do Estudo	79
5.7 Implicações Clínicas	80
6 CONCLUSÃO	81
ANEXOS	83
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação dos quimiorreceptores centrais e periféricos	5
Figura 2	Modulação quimiorreflexa do sistema cardiovascular	6
Figura 3	Elementos básicos do sistema de controle respiratório	9
Figura 4	Fluxograma das visitas e avaliações realizadas no início e ao término do protocolo	17
Figura 5	Avaliação da capacidade funcional por meio do teste cardiopulmonar em cicloergômetro	19
Figura 6	Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia	20
Figura 7	Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço pela técnica de pletismografia de oclusão venosa	21
Figura 8	Monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca batimento a batimento	21
Figura 9	Avaliação do controle quimiorreflexo	22
Figura 10	Tela de aquisição dos dados biológicos durante a avaliação do controle quimiorreflexo	23
Figura 11	Representação temporal e sequencial do protocolo experimental	24
Figura 12	Avaliação das pressões respiratórias máximas (PI Máx e PE Máx) com uso do manovacuômetro	25
Figura 13	Localização dos transdutores de pressão na porção distal do esôfago e inicial do estômago para avaliação da pressão esofágica e da pressão gástrica	26

Figura 14	Comportamento da Pes e Pga durante manobra de <i>Sniff</i>	27
Figura 15	Avaliação da força muscular inspiratória com uso da estimulação magnética do nervo frênico (<i>Twitch</i>)	28
Figura 16	Teste cardiopulmonar com uso do cateter com transdutores de pressão para avaliação da Pes, Pga e Pdi	29
Figura 17	Representação sequencial e temporal da avaliação respiratória ..	29
Figura 18	Treinamento físico aeróbico em cicloergômetro	31
Figura 19	Treinamento muscular inspiratório	32
Figura 20	Fluxograma do estudo	36
Figura 21	Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado na atividade nervosa simpática muscular em pacientes com insuficiência cardíaca	43
Figura 22	Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado no fluxo sanguíneo muscular e na condutância vascular em pacientes com insuficiência cardíaca	43
Figura 23	Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado no consumo de oxigênio pico e carga pico em pacientes com insuficiência cardíaca	46
Figura 24	Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado na qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca	48
Figura 25	Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado na pressão inspiratória máxima em pacientes com insuficiência cardíaca	50
Figura 26	Resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico	51
Figura 27	Resposta do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico	52

Figura 28	Resposta da ventilação pulmonar à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico	52
Figura 29	Efeito do treinamento respiratório e aeróbico na resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca	53
Figura 30	Resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipóxia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca	54
Figura 31	Efeito do treinamento respiratório e aeróbico na resposta de fluxo sanguíneo muscular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca	55
Figura 32	Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta de condutância vascular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca	56
Figura 33	Resposta de fluxo sanguíneo muscular e de condutância vascular à hipóxia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca	57
Figura 34	Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta da ventilação pulmonar à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca	58
Figura 35	Resposta da ventilação pulmonar à hipóxia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca	58
Figura 36	Resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico	62
Figura 37	Resposta de fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico	63
Figura 38	Resposta de ventilação pulmonar à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico	64

Figura 39	Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca	64
Figura 40	Resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipercapnia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca	65
Figura 41	Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta do fluxo sanguíneo muscular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca	66
Figura 42	Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta da condutância vascular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca	66
Figura 43	Resposta do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular à hipercapnia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca	67
Figura 44	Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta da ventilação pulmonar à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca	68
Figura 45	Resposta da ventilação pulmonar à hipercapnia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características antropométricas, clínicas e funcionais dos pacientes com insuficiência cardíaca	38
Tabela 2	Características hemodinâmicas e neurovasculares dos pacientes com insuficiência cardíaca	39
Tabela 3	Características respiratórias dos pacientes com insuficiência cardíaca	40
Tabela 4	Efeitos dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado nas variáveis hemodinâmicas e neurovasculares ao repouso	42
Tabela 5	Efeitos dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado na capacidade funcional	45
Tabela 6	Efeitos dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado na função cardíaca, parâmetros sanguíneos e qualidade de vida	47
Tabela 7	Efeitos dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado nos parâmetros respiratórios	49
Tabela 8	Resposta (delta absoluto) dos parâmetros hemodinâmicos à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca não treinados (controle) ou submetidos ao treinamento respiratório e treinamento aeróbico	59
Tabela 9	Resposta (delta absoluto) dos parâmetros respiratórios à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca não treinados (controle) ou submetidos ao treinamento respiratório e treinamento aeróbico	61
Tabela 10	Resposta (delta absoluto) dos parâmetros hemodinâmicos à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca não treinados (controle) e submetidos ao treinamento respiratório e treinamento aeróbico	69
Tabela 11	Resposta (delta absoluto) dos parâmetros respiratórios à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca não treinados (controle) e submetidos ao treinamento respiratório e treinamento aeróbico	71

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
AT1	Receptor de angiotensina tipo 1
bat	Batimentos
BNP	Peptídeo natriurético
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
BVLr	Bulbo ventro-lateral rostral
Ca ²⁺	Íon Cálcio
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CF	Classe funcional
CO ₂	Dióxido de carbono
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Condutância vascular
DC	Débito cardíaco
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
eNOS	Enzima óxido nítrico sintase endotelial
FA	Fibrilação atrial

FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
f	Frequência respiratória
FSM	Fluxo sanguíneo muscular
H^+	Íon hidrogênio
$H_2CO_3^-$	Ácido carbônico
H_2O	Água
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCO_3^-	Íon bicarbonato
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
Ins	Inspiratória
LA	Limiar anaeróbio
L-NMMA	N^G -monometil L-arginina
Na^+	Íon sódio
N_2	Nitrogênio
nNOS	Enzima óxido nítrico sintase neuronal
NTS	Núcleo do trato solitário
<i>NYHA</i>	<i>New York Heart Association</i>
O_2	Oxigênio
<i>OUES</i>	<i>Oxygen Uptake Efficiency Slope</i>
PA	Pressão arterial

PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PE Máx	Pressão expiratória máxima
Pes	Pressão esofágica
PetO ₂	Pressão expirada final de oxigênio
PetCO ₂	Pressão expirada final de dióxido de carbono
Pdi	Pressão transdiafragmática
Pgas	Pressão gástrica
pH	Potencial hidrogeniônico
PI Máx	Pressão inspiratória máxima
QQV	Questionário de qualidade de vida
RER	Razão de troca respiratória
RP	Resistência periférica
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
Tw	<i>Twitch</i>
VE	Ventrículo esquerdo
V _E	Ventilação pulmonar
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico do exercício
vs	<i>Versus</i>
VS	Volume Sistólico

LISTA DE SÍMBOLOS

+	Mais
%	Por cento
$\leq$	Menor ou igual que
cm	Centímetros
mL/kg/min	Mililitro por quilograma por minuto
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
MHz	Megahertz
W/min	Watts por minuto
disparos/minuto	Disparos por minuto
disparos/100bat	Disparos por cem batimentos
mmHg	Milímetros de mercúrio
mL/min/100mL_tec	Mililitro por minuto por 100 mililitros de tecido
u.a.	Unidade arbitrária
ms	Milisegundos
mm	Milímetro
°C	Graus Celsius
rpm	Rotações por minuto
min	Minutos
®	Marca registrada
>	Maior que

kg	Quilograma
bpm	Batimentos por minuto
*	Asterisco
cmH ₂ O	Centímetros de água
L/min	Litros por minuto
pg/L	Picograma por litro

LISTA DE SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
InCor	Instituto do Coração
HC/FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

Trevizan PF. Efeitos do treinamento físico aeróbico associado ao treinamento respiratório no controle neurovascular e força muscular respiratória em pacientes com insuficiência cardíaca [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introdução: A hiperatividade simpática é uma característica marcante da insuficiência cardíaca (IC). Estudos apontam alterações na sensibilidade quimiorreflexa como um mecanismo potencial para essa alteração autonômica. Por outro lado, sabe-se que o treinamento aeróbico e o treinamento muscular respiratório reduzem a atividade nervosa simpática muscular (ANSM). **Objetivo:** Neste estudo nós testamos as seguintes hipóteses: 1) o treinamento respiratório combinado ao treinamento aeróbico potencializa a melhora na ANSM, no fluxo sanguíneo muscular (FSM) e na força muscular respiratória, em pacientes com IC; 2) o treinamento respiratório e o treinamento aeróbico melhoram o controle quimiorreflexo da ANSM. **Métodos:** Foram incluídos pacientes com idade entre 30 e 70 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ e classe funcional II/III (NYHA). Os pacientes foram randomizados em 4 grupos: 1) controle (não treinado, n=10), 2) treinamento respiratório (n=11), 3) treinamento aeróbico (n=9) e 4) treinamento combinado (respiratório + aeróbico, n=9). A ANSM foi avaliada pela técnica de microneurografia e o FSM pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. O controle quimiorreflexo periférico foi avaliado pela inalação de mistura gasosa hipóxica (10% de O₂ e 90% N₂) e o controle quimiorreflexo central pela inalação de mistura gasosa hipercapnica (7% CO₂ e 93% O₂). A capacidade funcional foi avaliada pelo teste cardiopulmonar. A força muscular respiratória foi avaliada pela pressão inspiratória máxima (PI Máx) e pelas pressões esofágica, gástrica e transdiafragmática. A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário de Minnessota. O treinamento aeróbico de moderada intensidade teve duração de 40 minutos, 3 vezes por semana, durante 4 meses. O treinamento respiratório consistiu em treinamento

muscular inspiratório com carga de 60% da PI Máx, 30 minutos por dia, 5 dias por semana durante 4 meses. **Resultados:** Os treinos respiratório, aeróbico e combinado diminuíram a ANSM e aumentaram o FSM em repouso. A comparação entre os grupos não mostrou diferenças de respostas entre os grupos treinados. Os treinamentos aeróbico e combinado aumentaram a capacidade funcional (VO_2 pico e carga pico). A PI Máx foi maior nos pacientes submetidos ao treinamento respiratório e combinado. A qualidade de vida melhorou nos 3 grupos treinados. O treino aeróbico e o treino respiratório reduziram a resposta de ANSM durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos. Não foram observadas alterações no grupo controle. **Conclusão:** Ambos, o treinamento respiratório e o treinamento aeróbico, melhoram o controle neurovascular em repouso. Contudo, o treinamento respiratório combinado ao treinamento aeróbico não causa benefício adicional no controle neurovascular, em pacientes com IC. O treinamento respiratório e o treinamento respiratório melhoram a resposta de ANSM à estimulação dos quimiorreceptores periféricos.

Descritores: Insuficiência cardíaca; Sistema nervoso simpático; Células quimiorreceptoras; Músculos respiratórios; Exercício; Exercícios respiratórios.

Abstract

ABSTRACT

Trevizan PF. Effects of aerobic training associated with respiratory training on neurovascular control and respiratory muscle strength in heart failure patients [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introduction: Sympathetic hyperactivity is a hallmark of heart failure (HF). Studies indicate that changes in chemoreflex sensitivity as a potential mechanism for this autonomic alteration. On the other hand, it is known that aerobic training and respiratory muscle training reduce muscular sympathetic nerve activity (MSNA).

Objective: In this study we tested the following hypotheses: 1) combined respiratory training and aerobic training promote a more pronounced effect on MSNA, muscle blood flow (MBF) and respiratory muscle strength in HF patients; 2) respiratory training and aerobic training improve chemoreflex control of MSNA. **Methods:** Patients aged 30 to 70 years, left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ and functional class II / III (NYHA) were included. Patients were randomized into 4 groups: 1) control (Untrained, n = 10), 2) respiratory training (n = 11), 3) aerobic training (n = 9) and 4) combined training (n = 9). The MSNA was evaluated by the microneurography technique and the MBF by the venous occlusion plethysmography technique. Peripheral chemoreflex control was evaluated by inhaling hypoxic gas mixture (10% O₂ and 90% N₂) and the central chemoreflex control by inhaling the hypercapnic gas mixture (7% CO₂ and 93% O₂). The functional capacity was evaluated by the cardiopulmonary test. Respiratory muscle strength was assessed by maximal inspiratory pressure (PI Max) and by esophageal, gastric and transdiaphragmatic pressure. Quality of life was assessed by the Minnesota Questionnaire. Aerobic training was conducted for four months, 3 times per week, for 40 min at moderate intensity. Respiratory training consisted of inspiratory muscle training for four months, 5 times per week for 30 min, at 60% of PI Max. **Results:** Respiratory, aerobic and combined training reduced the MSNA and increased the MBF at rest. The comparison between the groups did not show differences of responses

among the trained groups. Aerobic and combined training increased functional capacity (peak VO_2 and peak load). PI Max was higher in patients submitted to combined and respiratory training. Quality of life improved in the 3 trained groups. Aerobic training and respiratory training reduced the MSNA response during stimulation of peripheral chemoreceptors. No changes were observed in the control group. **Conclusion:** Both respiratory training and aerobic training improve neurovascular control at rest. However, respiratory training combined with aerobic training does not cause additional benefit in neurovascular control in patients with systolic HF. Respiratory training and respiratory training improve the MSNA response to stimulation of peripheral chemoreceptors.

Descriptors: Heart failure; Sympathetic nervous system; chemoreceptor cells; Respiratory muscles; Exercise; Breathing exercises

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida por disfunção cardíaca com consequente redução do débito cardíaco e inadequada perfusão tecidual.^{1, 2} Nos países desenvolvidos, é a principal causa de óbitos e, segundo a *American Heart Association*, 5,7 milhões de adultos norte americanos têm o diagnóstico de IC.¹ As taxas de mortalidade são elevadas, indicando que aproximadamente 50% das pessoas com o diagnóstico dessa síndrome morrem dentro de cinco anos.³

No Brasil, este cenário não é diferente. A IC é a causa mais frequente de internação entre as doenças cardiovasculares.^{4, 5} No ano de 2014, foram 26.783 óbitos em decorrência da síndrome.⁶ Em 2015, as internações por IC geraram um custo de aproximadamente 328 milhões de reais ao Sistema Único de Saúde.⁵

As perspectivas futuras são preocupantes. Com o aumento da população idosa, a tendência é que haja aumento da prevalência de doenças crônicas, inclusive a IC. Sabe-se que 10% dos indivíduos com mais de 70 anos têm o diagnóstico da síndrome.² Pesquisas apontam que no período de 2012 a 2030 a prevalência vai aumentar em 46% e, com isso, estima-se que em 2030 o custo com o tratamento da IC se elevará em 127%.⁷ Este cenário coloca a IC no centro dos desafios da saúde pública a despeito dos avanços terapêuticos atuais.⁸

Além da elevada morbimortalidade, a IC é altamente limitante. Dispneia e intolerância aos esforços são características marcantes da síndrome.⁹ Ao longo dos anos, diversos mecanismos foram relacionados à incapacidade física do paciente com IC. Inicialmente, ela foi associada à disfunção cardíaca. Mais recentemente, a intolerância aos esforços está relacionada às alterações periféricas como a hiperativação nervosa simpática e a vasoconstrição que resultam em miopatia esquelética.⁹⁻¹¹ Há, também, aqueles que advogam que a intolerância ao exercício se deve às alterações respiratórias, caracterizadas por ventilação pulmonar aumentada e comportamento respiratório irregular.^{12, 13}

1.1 Controle neurovascular na insuficiência cardíaca

O controle neurovascular na IC é marcado por desbalanço autonômico com consequente exacerbação do sistema nervoso simpático e redução do sistema nervoso parassimpático.¹⁴ A curto prazo, a hiperatividade do sistema nervoso simpático é um mecanismo compensatório à disfunção cardíaca. No entanto, a longo prazo, esse mecanismo se torna deletério e contribui para a progressão da síndrome e o seu mau prognóstico.¹⁵ Essa hiperativação do sistema nervoso simpático é uma característica marcante na IC e ocorre independentemente da etiologia.¹⁶

Se por um lado não há dúvidas sobre a hiperativação simpática na IC, por outro, os mecanismos envolvidos nessa alteração não são totalmente conhecidos. Ao que tudo indica, essa exacerbação neurohumoral é devida às alterações dos reflexos autonômicos: diminuição da sensibilidade barorreflexa¹⁷ e do reflexo cardiopulmonar¹⁸, maior sensibilidade do controle ergorreflexo (mecanorreflexo e metaborreflexo)¹⁹ e, também, hipersensibilidade dos quimiorreceptores centrais e periféricos.^{20, 21} O interesse por esse último mecanismo vem aumentando na medida em que ele se associa a elevada taxa de mortalidade.²²

1.2 Controle quimiorreflexo na insuficiência cardíaca

O controle quimiorreflexo é responsável por monitorar e corrigir as alterações químicas no sangue e, também, pelo controle químico da ventilação.²³ O sistema quimiorreflexo é constituído por receptores centrais e periféricos. Os quimiorreceptores centrais localizam-se na superfície anterolateral do bulbo, próximo à origem dos nervos glossofaríngeo e vago. Eles são sensíveis às alterações no pH do líquido cefalorraquidiano e exercem um papel importante na manutenção das concentrações do dióxido de carbono (CO₂).^{24, 25} Elevações nas concentrações de CO₂ do sangue arterial causam aumento da concentração desse gás no líquido. Nessa região ocorre a formação de íons hidrogênio (Equação de Henderson-Hasselbach, $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3^* = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$), com consequente queda do pH. Esta alteração ativa os quimiorreceptores centrais, provocando aumento da ventilação pulmonar.²³

Os quimiorreceptores periféricos estão localizados na bifurcação da artéria carótida comum e, também, nas porções iniciais da aorta. Em comparação com os quimiorreceptores carotídeos, os localizados no arco aórtico são mais dispersos. Os quimiorreceptores periféricos são primariamente sensíveis às alterações nas concentrações de oxigênio (O_2) no sangue arterial e secundariamente às alterações do pH e do CO_2 .^{24, 25}

Os quimiorreceptores carotídeos são formações anatômicas altamente vascularizadas, com o maior fluxo sanguíneo por grama de tecido do organismo. Eles localizam-se no corpo carotídeo e são compostos pelas células glomus (tipo 1), sensíveis à hipóxia, e pelas células tipo 2 que modulam a resposta das células glomus. A redução de O_2 é detectada por canais de potássio sensíveis ao O_2 , localizados na célula glomus. Ocorre, então, despolarização da membrana celular glomal e abertura de canais de cálcio. O influxo de cálcio e seu consequente aumento no meio intracelular causa liberação de neurotransmissores (acetilcolina e adenosina trifosfato) que estimulam ramos do nervo glossofaríngeo (IX par craniano), responsáveis pela transmissão de impulsos aferentes ao núcleo do trato solitário, mais precisamente ao centro respiratório bulbar. O resultado desses estímulos é o aumento da ventilação pulmonar para corrigir a queda de O_2 na circulação. Resposta semelhante ocorre durante a estimulação dos receptores aórticos. A única diferença é que os estímulos aferentes ao centro respiratório são transmitidos via nervo vago (X par craniano).²⁶

FONTE: Lobo, 2016.²⁷

Ilustração: Débora Lobo

Figura 1. Representação dos quimiorreceptores centrais e periféricos.

A estimulação dos quimiorreceptores não influencia apenas a resposta da ventilação, mas também da circulação e do coração.²⁴ O bulbo é considerado como regulador contínuo e instantâneo do sistema cardiovascular. Mais especificamente, o núcleo do trato solitário desempenha um papel fundamental na regulação cardiovascular. Os neurônios do núcleo do trato solitário que recebem aferências dos quimiorreceptores projetam-se diretamente ao bulbo ventrolateral rostral, excitando os neurônios simpáticos ali localizados, causando vasoconstrição, aumento da resistência vascular, frequência cardíaca e pressão arterial.²⁵ (Figura 2).

FONTE: Adaptado de Aires, 2015.²⁵

Figura 2. Modulação quimiorreflexa do sistema cardiovascular.

NTS= núcleo do trato solitário; BVLr = bulbo ventro-lateral rostral; FC= frequência cardíaca; VS= volume sistólico; RP= resistência periférica; DC= débito cardíaco; PA= pressão arterial.

Estudos realizados nas duas últimas décadas evidenciam que pacientes com IC apresentam alterações no controle quimiorreflexo central e periférico. Estudos apontam para uma incidência de 61% de aumento da sensibilidade quimiorreflexa nos pacientes com IC.²² Este dado ganha relevância clínica na medida em que a hipersensibilidade quimiorreflexa é um preditor isolado de mortalidade na IC.²⁸

Os mecanismos envolvidos na hipersensibilidade dos quimiorreceptores na IC não são totalmente conhecidos. Ao que tudo indica, há uma alteração na sensibilidade celular dos quimiorreceptores. Para alguns, os níveis elevados de leptina hipersensibilizam os quimiorreceptores centrais.^{21, 29} Já a hipersensibilidade dos quimiorreceptores periféricos, principalmente os localizados nos corpos carotídeos, pode estar relacionada à elevação da concentração de angiotensina II circulante e ao aumento na expressão dos receptores de angiotensina (AT1) nas células glomus. Os receptores de angiotensina (AT1) presentes nas células glomus parecem ter um efeito pró oxidativo nessas células, alterando a sensibilidade dos canais de potássio e, assim, a sensibilidade do quimiorreceptor.³⁰ A hipersensibilidade dos quimiorreceptores periféricos tem sido explicada, também, pela diminuição do óxido nítrico, em

consequência da redução na expressão da eNOS e da nNOS, uma vez que o oxigênio é um co-fator nas suas produções.³¹ A diminuição da circulação no corpo carotídeo devido a redução crônica do débito cardíaco pode também explicar a hipersensibilidade dos quimiorreceptores periféricos na IC.^{26, 32, 33} Por fim, a característica celular polimodal do corpo carotídeo faz com que ele seja estimulado por outras substâncias sanguíneas além das concentrações de O₂, angiotensina II e óxido nítrico. Há evidências de que as catecolaminas, citocinas e lactato hipersensibilizem os quimiorreceptores periféricos; pacientes com IC apresentam níveis sanguíneos elevados dessas substâncias. Esta constelação de fatores sugerem que a sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos seja alterada mesmo na ausência de hipóxia.³⁴

Além das hipóteses que justificam, isoladamente, a hipersensibilidade quimiorreflexa central e periférica, evidências apontam para interdependência entre os quimiorreceptores. Estudos sugerem que a sensibilidade do quimiorreceptor central é determinada por impulsos provenientes dos quimiorreceptores do corpo carotídeo.³⁵ Além disso, outra integração central descrita é entre quimiorreflexo e barorreflexo. Estudos eletrofisiológicos indicam que áreas centrais de identificação dos estímulos aferentes dos quimiorreceptores e barorreceptores convergem. Assim, eles exercem uma interação antagonista central na qual o estímulo barorreceptor suprime a ativação quimiorreflexa e vice-versa. Ora, sabendo-se da redução da sensibilidade barorreflexa na IC,¹⁷ pode-se concluir que a elevação da sensibilidade quimiorreflexa é devida a um controle baroreflexo arterial insuficiente.³⁶⁻³⁸

As implicações clínicas da hipersensibilidade quimiorreflexa na IC são muitas: anormalidades do controle ventilatório, ineficiência ventilatória ao esforço³⁹, arritmias ventriculares⁴⁰ e, de forma marcante, ativação do sistema nervoso simpático.²² Pacientes com IC submetidos à estímulo dos quimiorreceptores centrais (hipercapnia) apresentam aumento significativo da ventilação e da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em comparação aos indivíduos saudáveis.²¹ Outros estudos mostram que a estimulação dos quimiorreceptores periféricos (hipóxia) provoca aumento exagerado na ANSM, em pacientes com IC.⁴¹ É de se esperar que essas respostas tenham implicações hemodinâmicas. De fato, a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos, ao contrário do que ocorre em indivíduos saudáveis, causa redução no fluxo sanguíneo muscular periférico em pacientes com IC. Essa resposta paradoxal se deve à disfunção endotelial e, em parte, à exacerbação nervosa simpática.⁴² A infusão de fentolamina

(antagonista alfa-adrenérgico) na artéria braquial reduz a resposta vasoconstritora à hipóxia no paciente com IC. Já a infusão de fentolamina associada à L-NMMA (bloqueador do óxido nítrico) abole a vasodilatação muscular à hipóxia no indivíduo saudável, mas não altera essa resposta no paciente com IC.⁴³

Diante do exposto, fica evidente que a hipersensibilidade quimiorreflexa contribui para a exacerbação da atividade nervosa simpática, alterações hemodinâmicas e vasculares contribuindo para a piora do quadro clínico de pacientes com IC.

1.3 Alterações ventilatórias na insuficiência cardíaca

Alterações ventilatórias são características marcantes nos pacientes com IC. Dentre as principais pode-se citar: dispneia, respiração Cheyne Stokes e ventilação periódica. Todas essas características são altamente limitantes a esses pacientes.

Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar as alterações ventilatórias na IC. Aumento da área cardíaca, anemia, congestão pulmonar, possibilidade de derrame pleural, aumento do líquido intersticial, piora da troca gasosa e exacerbação do controle quimiorreflexo são os mais aceitos.⁴⁴⁻⁴⁸ Esses mecanismos parecem atuar em conjunto para alterar o padrão ventilatório na IC.

A exacerbação do controle quimiorreflexo, além de todas as consequências já descritas, leva também ao aumento do trabalho dos músculos respiratórios, de forma mais específica, dos músculos inspiratórios. Esses atuam como efetores do controle quimiorreflexo pois são os responsáveis pelo aumento da ventilação na tentativa de corrigir as alterações detectadas pelos quimiorreceptores. Essa resposta atribui aos músculos respiratórios um papel muito importante na correção dos níveis de O₂ e CO₂, gerando um *feedback* negativo ao estímulo dos quimiorreceptores (Figura 3).²³

FONTE: Adaptado de West, 2002.²³

Figura 3. Elementos básicos do sistema de controle respiratório.

Entretanto, é importante destacar que os músculos respiratórios, assim como os outros músculos esqueléticos, apresentam alterações em pacientes com IC. A inatividade, má-nutrição, oferta inadequada de oxigênio, aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias, além da exposição prolongada a estímulos neuro-humorais são fatores que contribuem para mudanças histológicas e metabólicas nos músculos esqueléticos.⁴⁹⁻⁵¹ O diafragma, principal músculo inspiratório, sofre alterações decorrentes do baixo débito cardíaco e da exposição prolongada aos estímulos neuro-humorais.^{52, 53} Fibras diafragmáticas de ratos com IC apresentam degradação proteica.⁵⁴ Alterações nos receptores nicotínicos que prejudicam a transmissão sináptica e a eficiência neuromuscular têm sido igualmente descritas.⁵⁵ Em humanos, as informações são mais escassas. Ao que tudo indica, diferentemente do observado em músculos periféricos, o diafragma apresenta aumento das fibras musculares tipo II, o que pode ser atribuído ao trabalho ventilatório intenso.⁵⁶

Todas essas alterações musculares podem resultar em fraqueza muscular inspiratória. 30 a 50% dos pacientes com IC em classe funcional II e III (NYHA) apresentam valores reduzidos da pressão inspiratória máxima - uma forma indireta de avaliação da força muscular inspiratória.⁵⁷ Essa característica ganha relevância pois a fraqueza muscular inspiratória está associada ao pior prognóstico dos pacientes com IC.⁵⁸

Por outro lado, quando a força exclusivamente do diafragma é avaliada por métodos invasivos, a fraqueza muscular não é uma constante. Mancini e colaboradores (1992) indicam que o diafragma, avaliado por medida direta da pressão transdiafragmática, apresenta taxas de trabalho mais elevadas em comparação a

indivíduos saudáveis. Entretanto, eles não apresentam fraqueza ao repouso ou mesmo fadiga como fator limitante ao esforço.⁵² Outros estudos também indicam ausência da fraqueza diafragmática nos pacientes com IC.⁵⁹⁻⁶¹

Independente da fraqueza muscular respiratória, parece claro que os músculos inspiratórios têm sua função, de alguma forma, comprometida na IC, seja pelo aumento do trabalho muscular decorrente da exacerbação do controle quimiorreflexo ou pelas alterações estruturais decorrentes da miopatia esquelética. Isso ganha relevância pois sabe-se que alterações dos músculos inspiratórios geram importantes alterações nos músculos periféricos. Essa integração entre os músculos inspiratórios e os músculos periféricos foi descrita por Dempsey e colaboradores (2006) como controle metaborreflexo respiratório e indica que o aumento do trabalho muscular inspiratório é acompanhado por uma vasoconstrição periférica simpato-mediada.⁶² Esse parece ser um mecanismo de redistribuição do fluxo sanguíneo muscular, com priorização dos músculos inspiratórios dada sua função vital na manutenção da respiração, em detrimento ao fluxo sanguíneo muscular periférico.^{63, 64}

Diante do exposto, condutas favoráveis à melhora da função muscular inspiratória e, conseqüentemente da capacidade funcional e da qualidade de vida dos pacientes com IC, merecem atenção. Dentre elas, destaca-se o treinamento físico.

1.4 Treinamento físico na insuficiência cardíaca

O treinamento físico é uma das principais terapias não farmacológicas na IC. Segundo a *American Heart Association – American College of Cardiology*, o treinamento físico é indicação Classe 1 no tratamento desses pacientes.¹ Apesar de não estar totalmente esclarecida sua influência na mortalidade^{65, 66} estudos desenvolvidos nas últimas décadas mostram que ele melhora a capacidade funcional e a qualidade de vida de pacientes com IC.^{67, 68} Além disso, o treinamento físico provoca redução significativa na atividade nervosa simpática, o que contribui para a redução da resistência vascular periférica e para o aumento do fluxo sanguíneo muscular.^{69, 70} Isto é, pode-se dizer que o treinamento físico causa um efeito somatório ao tratamento medicamentoso na diminuição do estado vasoconstritor em pacientes com IC.⁷¹ Estes benefícios tornam-se ainda mais relevantes na medida em que ambos, a atividade

nervosa simpática muscular e o fluxo sanguíneo muscular, são preditores independentes de mortalidade na IC.¹⁵

Os mecanismos envolvidos na melhora do controle neurovascular com o treinamento físico ainda não são totalmente esclarecidos. Entretanto, alguns estudos mostram que o treinamento físico melhora o controle barorreflexo arterial⁷² e restaura o reflexo cardiopulmonar.¹¹ Mais recentemente, o treinamento físico mostrou-se eficaz na melhora do controle ergorreflexo de pacientes com IC.¹⁹ Entretanto, as influências do treinamento físico no controle quimiorreflexo em pacientes com IC são desconhecidas. Em animais de experimentação, o treinamento físico aeróbico diminuiu a atividade nervosa simpática e normalizou a sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos em coelhos com IC, uma resposta atribuída ao aumento na síntese de óxido nítrico no corpo carotídeo.⁷³ Mais recentemente, foi demonstrado que o treinamento físico minimiza a vasoconstrição periférica (renal) paradoxal ao estímulo dos quimiorreceptores periféricos em coelhos com IC.⁷⁴ Assim, imagina-se que em pacientes com IC, o treinamento físico possa influenciar positivamente no controle quimiorreflexo.

Além do treinamento aeróbico, outras modalidades de treinamentos físicos podem beneficiar pacientes com IC, dentre eles, o treinamento muscular inspiratório.^{67, 75, 76} Mancini e colaboradores (1995) foram os primeiros a demonstrar melhora na força muscular inspiratória e na capacidade funcional após treinamento específico da musculatura inspiratória.⁷⁷ Mais recentemente, foi demonstrado que o treinamento muscular inspiratório reduz a atividade nervosa simpática muscular e aumenta o fluxo sanguíneo muscular.^{78, 79}

Ainda são desconhecidos, ao certo, os mecanismos fisiológicos envolvidos na melhora clínica de pacientes submetidos ao treinamento muscular inspiratório. Entretanto, há evidências de que o aumento na força muscular inspiratória diminui a liberação de metabólitos pelos músculos inspiratórios, principalmente o diafragma, o que minimiza a vasoconstrição simpato-mediada, conhecida como metaborreflexo respiratório. Assim, a melhora da força muscular inspiratória diminui o estado vasoconstritor periférico, favorecendo uma melhora na capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes com IC.⁸⁰

Sabendo-se dos benefícios do treinamento físico aeróbico e do treinamento muscular inspiratório, é coerente inferir que a associação de ambos pode potencializar os benefícios aos pacientes portadores de IC. De fato, estudos recentes propõem que a

associação do treinamento físico aeróbico e do treinamento muscular inspiratório potencializa o aumento da capacidade funcional e da força muscular inspiratória,⁸¹ além de reduzir os índices de dispneia e marcadores sanguíneos (PCR e NT-proBNP), com consequente melhora na qualidade de vida.⁸²⁻⁸⁴ Contudo, os mecanismos envolvidos nessas respostas não são conhecidos.

Este estágio do conhecimento nos leva a estudar os efeitos do treinamento muscular inspiratório associado ao treinamento aeróbico na atividade nervosa simpática muscular. Além disso, pretende-se verificar os efeitos do treinamento muscular inspiratório e do treinamento aeróbico no controle quimiorreflexo que regula a atividade nervosa simpática em pacientes com IC.

2.1 Objetivo Primário

Testar a hipótese que o treinamento aeróbico e o treinamento respiratório melhoram o controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática muscular em pacientes com insuficiência cardíaca.

2.2 Objetivo Secundário

Testar a hipótese que o treinamento respiratório combinado ao treinamento aeróbico potencializará a melhora na atividade nervosa simpática muscular, no fluxo sanguíneo muscular e na força muscular respiratória em pacientes com insuficiência cardíaca.

3.1 Delineamento do estudo

O presente estudo caracteriza-se como um ensaio clínico, randomizado e prospectivo, como parte de um grande projeto de pesquisa avaliado e aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC 3565/10/154) e Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq 814/10). Ele está registrado no *ClinicalTrials.gov* (*Identifier* NCT01747395). Todos os pacientes, após esclarecimentos sobre o protocolo experimental, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para inclusão no estudo.

3.2 Amostra

No período de janeiro de 2012 até julho de 2016, foram triados pacientes com IC, em seguimento clínico no ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e no ambulatório da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP),

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos e faixa etária entre 30 e 70 anos; diagnóstico de IC com disfunção sistólica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida ($FEVE \leq 40\%$) e classe funcional II/ III segundo a *New York Heart Association* (NYHA); em tratamento farmacológico otimizado para IC em doses plenas, consumo de oxigênio pico (VO_2 pico) ≤ 20 mL/kg/min e índice de massa corpórea (IMC) ≤ 35 kg/m².

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de doenças crônicas pulmonares, neurológicas (ou sequelas das mesmas), ortopédicas, neoplásicas (em tratamento), insuficiência renal crônica em suporte dialítico, diabetes melitus insulino dependente, angina instável, terapia medicamentosa de uso irregular, portadores de marcapasso, ressinkronizador e/ou cardiodesfibrilador implantável (CDI), fibrilação atrial, tabagismo atual, gestantes, internação hospitalar e/ou alterações nas medicações em período inferior a três meses, infarto agudo do miocárdio ou cirurgia cardíaca em período inferior a seis meses e pacientes inseridos em programas de reabilitação cardiovascular.

Pacientes que apresentaram indicação de terapêutica não prevista, como cirurgia cardíaca, implante de marcapasso/ressincronizador/CDI, alterações nas medicações ou frequência às sessões de treinamento inferior a 75% tiveram sua participação interrompida no estudo.

Após seleção, conforme critérios de inclusão, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram randomizados em quatro grupos:

- 1) Grupo controle (não treinado)
- 2) Grupo treinamento aeróbico
- 3) Grupo treinamento respiratório
- 4) Grupo treinamento combinado (respiratório + aeróbico)

Os pacientes foram, então, submetidos ao processo de avaliação prevista no estudo. O tempo médio para realização de todos os exames foi de um mês. Após quatro meses de treinamento (grupos respiratório, aeróbico e combinado) e acompanhamento (grupo controle) todos foram novamente avaliados (avaliação final) de forma semelhante à avaliação inicial (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma das visitas e avaliações realizadas no início e ao término do protocolo.

3.3 Medidas e Procedimentos

3.3.1 Função cardíaca

A avaliação da função cardíaca foi realizada por meio de análise ecocardiográfica bidimensional com equipamento Vivid 9 (General Electrics), com transdutor transtorácico de banda larga com frequência de 2-5 MHz. As análises foram realizadas segundo as diretrizes das Sociedades Americana e Européia de Ecocardiografia.⁸⁵ Nos planos apicais de quatro e duas câmaras, tracejando-se os bordos endocárdicos ao final da diástole e da sístole, foram determinados, respectivamente, os volumes diastólico e sistólico finais e a FEVE, utilizando o Método de Simpson modificado.

3.3.2 Capacidade funcional

Os pacientes realizaram um teste cardiopulmonar em esforço (SensorMedics – Vmax Analyzer Assembly, Encore 29S), em cicloergômetro (Ergoline – Via Sprint 150 P) (Figura 5). Foi registrado, inicialmente, o eletrocardiograma de repouso a partir das 12 derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) (Micromed – Cardio PC 13). A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiograma (Micromed – Cardio PC 13), com 12 derivações simultâneas. A frequência cardíaca foi registrada ao final de cada minuto do teste de esforço e nos 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, nos 30 segundos finais a cada dois estágios do exercício e nos 1º, 2º, 4º e 6º minutos do período de recuperação. Foi seguido protocolo de rampa com aumento constante de carga e velocidade de 60 a 70 rotações por minuto até a exaustão, com incrementos de cinco a 15 W/min, dependendo da carga máxima predita para cada paciente. A capacidade funcional máxima foi determinada pelo consumo de oxigênio pico (VO_2 pico), avaliado na intensidade máxima de exercício. A eficiência ventilatória foi avaliada por meio do VE/VCO_2 slope calculado por regressão linear das variáveis VE e VCO_2 do início ao pico do exercício, considerando a média dos valores obtidos a cada 10 segundos.^{86, 87} O limiar anaeróbio foi determinado no minuto em que o indivíduo apresentou o menor valor de equivalente ventilatório de O_2 (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração (PetO_2), antes que esses parâmetros iniciassem um aumento progressivo, e incremento não linear do valor de razão de troca respiratória

(RER).⁸⁸ O ponto de compensação respiratória foi determinado no minuto em que o indivíduo apresentou o menor valor de equivalente ventilatório de CO₂ (VE/VCO₂), antes que esse parâmetro iniciasse um aumento progressivo, e o valor máximo de pressão expirada final de CO₂ no final da expiração (PetCO₂), antes de iniciar uma queda progressiva nessa resposta.⁸⁹

Figura 5. Avaliação da capacidade funcional por meio do teste cardiopulmonar em cicloergômetro.

3.3.3 Atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi avaliada através da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo neural muscular, no nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça da fibula, na perna.⁹⁰ Os registros foram obtidos através da implantação de um microeletrodo (Modelo UNA35F2S, FHC Inc) no nervo fibular e de outro microeletrodo referência aproximadamente entre um e dois cm de distância do primeiro (Figura 6). Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo alimentado através de um filtro passa-banda e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som (662C-4 Nerve Traffic Analysis System, Bioengineering). Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural. A ANSM foi avaliada através do registro contínuo

da atividade simpática neuromuscular durante todo o protocolo. O sinal do nervo foi analisado pela contagem do número de disparos ocorridos por minuto (disparos/minuto) (Figura 6) e, posteriormente corrigido pela frequência cardíaca (disparos/100 batimentos).^{91, 92} A contagem do número de disparos foi realizada por dois avaliadores.

Figura 6. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia (1 eletrodo referência e 2 eletrodo impactado diretamente no nervo fibular) e o respectivo neurograma captado com os disparos eferentes simpáticos.

3.3.4 Fluxo sanguíneo muscular

O fluxo sanguíneo muscular (FSM) foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.⁹² O paciente foi posicionado em decúbito dorsal com o braço elevado acima do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Manguitos de esfigmomanômetro foram colocados em volta do punho e na parte superior do braço direito. Um tubo silástico preenchido com mercúrio ligado a um transdutor de baixa pressão foi posicionado em volta do antebraço, cinco cm de distância da articulação úmero-radial e conectado ao pletismógrafo (AI6, D. E. Hokanson Inc) (Figura 7). Durante o exame, o manguito do punho foi insuflado acima da pressão arterial sistólica (~240 mmHg). Com intervalos de 10 segundos, o manguito superior do braço foi insuflado acima da pressão venosa (~60 mmHg) por sete a oito segundos. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento no volume do antebraço e, consequentemente, a vasodilatação do membro. O sinal captado pelo silástico de mercúrio foi gravado no pletismógrafo. O fluxo sanguíneo no antebraço foi registrado durante todo o experimento e expresso em mL/min/100mL de tecido. A condutância

vascular no antebraço foi calculada pela razão entre o fluxo sanguíneo no antebraço e a pressão arterial média (mmHg), o resultado, foi multiplicado por 100 e expresso em unidades arbitrárias.^{91, 92}

Figura 7. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.

3.3.5 Pressão arterial e frequência cardíaca

A pressão arterial e a frequência cardíaca foram aferidas continuamente, a cada batimento cardíaco, por técnica não-invasiva. Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão esquerda e outro manguito no braço esquerdo; ambos foram conectados a um monitor (Finometer Pro, Finapres Medical Systems) para aferir a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica e débito cardíaco a cada batimento cardíaco (Figura 8). Esse sinal foi gravado durante todo o protocolo experimental e posteriormente, analisado minuto à minuto no programa Excel.⁹³

Figura 8. Monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca batimento a batimento.

3.3.6 Controle quimiorreflexo

O controle quimiorreflexo periférico foi avaliado por meio da inalação de uma mistura gasosa hipóxica (10% de O₂ e 90% N₂), por um período de três minutos. Durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos pela hipóxia, a repercussão dos quimiorreceptores centrais foi minimizada pela manutenção da isocapnia, com titulação de CO₂ inspirado para manter a pressão expirada final de dióxido desse gás em níveis basais. O controle quimiorreflexo central foi avaliado por meio da inalação de uma mistura gasosa hipercápnica (7% CO₂ e 93% O₂), por um período de três minutos.^{94, 95} (Figura 9) A sequência das intervenções para a avaliação da sensibilidade quimiorreflexa periférica e central foi randomizada. Foi obedecido um intervalo de 15 minutos entre os procedimentos para que as respostas fisiológicas avaliadas retornassem aos valores basais.

Figura 9. Avaliação do controle quimiorreflexo.

Durante essa fase do protocolo experimental foram monitorizados, além dos acima descritos, os seguintes parâmetros: saturação periférica de oxigênio (SpO₂) medida por um oxímetro de pulso (DX 2405 Oxypleth, Dixtal Biomédica), sendo considerado o valor ao final de cada minuto para análise; PetCO₂ monitorizada por um capnógrafo (DX 1265 ETCO₂ Capnogard, Dixtal Biomédica), sendo considerado o valor médio das três últimas expirações de cada minuto para análise; frequência respiratória (*f*) monitorizada por meio de uma cinta respiratória piezoelétrica (Modelo 1132 Pneumotrace II™) localizada na região abdominal, sendo considerado o número de respirações por minuto para análise; o volume corrente exalado foi captado por um

bocal e uma válvula unidirecional (Two-Way T-Shape Non-Rebreathing Valve, 2700 Series, Hans-Rudolph, Inc.) conectada a um pneumotacógrafo (3830 Series, Heated Linear Pneumotachometer, Hans Rudolph Inc.), sendo considerado para análise a ventilação pulmonar (V_E) obtida à partir da integração do volume corrente a cada minuto. (Figura 10) As análises de todas as variáveis foram realizadas minuto a minuto, ou seja, por tempo de exposição à manobra e, também, corrigidas pela SpO_2 no caso da hipóxia e pela $PetCO_2$ no caso da hipercapnia.⁹⁵

Figura 10. Tela de aquisição dos dados biológicos durante a avaliação do controle quimiorreflexo.

ECG= eletrocardiograma; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; f = frequência respiratória; $PetCO_2$ = pressão expirada final de dióxido de carbono; V_E = ventilação pulmonar; SpO_2 = saturação periférica de oxigênio.

Os dados obtidos no protocolo experimental foram gravados em um sistema de aquisição de dados biológicos (Windaq Pro, DATAQ Instruments Inc), com 500Hz para cada canal/variável. Todas as avaliações foram realizadas no laboratório da Unidade de

Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) – HC/FMUSP, em temperatura de 21°C.

Figura 11. Representação temporal e sequencial do protocolo experimental. HPX= hipóxia; HPC= hipercapnia; ANSM = atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; PA=pressão arterial; FC= frequência cardíaca; SpO₂= saturação periférica de oxigênio; PetCO₂= pressão expirada final de dióxido de carbono; *f*=frequência respiratória; V_E= ventilação pulmonar.

3.3.7 Força muscular respiratória

3.3.7.1 Pressões respiratórias máximas

O paciente foi avaliado na posição sentada, com um clipe nasal e conectado a um manovacuômetro digital (MVD300 - Globalmed) por meio de um bocal com uma abertura de 2mm (para evitar que o fechamento da glote e a pressão gerada pelos músculos da boca superestimasse a medida) (Figura 12). A pressão inspiratória máxima (PI Máx) foi avaliada por meio de uma expiração forçada (até o volume residual), seguida de uma inspiração máxima sustentada por um a dois segundos. Foram realizadas três mensurações, sendo que a diferença dos valores entre cada tentativa não deveria ultrapassar os 10%. Quando necessário, foram realizadas mais duas tentativas (totalizando cinco repetições). A pressão expiratória máxima (PE Máx) foi avaliada por

meio de uma inspiração profunda máxima (até a capacidade pulmonar total), seguida de uma expiração forçada. Foram realizadas três mensurações, sendo que a diferença dos valores entre cada tentativa não deveria ultrapassar os 10%, se necessário, seriam realizadas mais duas tentativas (totalizando cinco repetições).⁹⁶

Figura 12. Avaliação das pressões respiratórias máximas (PI Máx e PE Máx) com uso do manovacuômetro.

Os pacientes dos grupos treinamento respiratório e treinamento combinado foram submetidos à avaliação da PI Máx semanalmente para ajuste da carga do treinamento muscular inspiratório.

3.3.7.2 Pressão esofágica, gástrica e transdiafragmática

A pressão esofágica (Pes) representa a integração das pressões dos músculos respiratórios (diafragma e músculos acessórios) nos pulmões. A pressão gástrica (Pga) representa a musculatura abdominal (Figura 13). Assim, obtêm-se a pressão transdiafragmática (Pdi) que traduz a força gerada especificamente pelo diafragma sem influência dos músculos acessórios da ventilação.⁹⁷ A Pdi é obtida a partir da diferença entre a Pga e Pes ($Pdi = Pga - Pes$). Para obtenção da Pga e Pes, após anestesia local da nasofaringe (cloridrato de lidocaína), foi introduzido por uma das narinas um cateter flexível de pequeno diâmetro, com dois microtransdutores de pressão em sua porção

distal (Gaeltec Devices Ltd), sendo um posicionado no terço médio à inferior do esôfago (captação da Pes) e o outro no estômago (captação da Pga).⁹⁸ O posicionamento adequado dos microtransdutores deu-se a partir da negativação da curva da Pes e da positivação da Pga (curva em espelho) durante a inspiração (Figura 13).^{97, 99}

Figura 13. Localização dos transdutores de pressão na porção distal do esôfago e inicial do estômago para avaliação da pressão esofágica e da pressão gástrica, respectivamente, e suas representações gráficas.

Poes= Pes, pressão esofágica; Pg= Pga, pressão gástrica; Pdi= pressão transdiafragmática

A Pes, Pga e Pdi foram avaliadas no repouso e durante manobras específicas para avaliação da força muscular respiratória, conforme será descrito a seguir.

3.3.7.3 Manobra de Sniff

É uma manobra de inspiração rápida e curta, semelhante a “fungar”. A manobra foi realizada com o paciente sentado, sem oclusão nasal. Após um período de respiração tranquila, a manobra foi iniciada com uma inspiração voluntária, profunda e rápida a partir da capacidade residual funcional (CRF), com a boca fechada. Foi utilizado comando verbal vigoroso, uma vez que a manobra deveria ser curta (≤ 500 ms) e explosiva, de tal forma que provocasse o colapso das narinas.¹⁰⁰ Foram realizadas 10 manobras com intervalo de 30 segundos entre cada uma e o valor considerado foi a maior Pdi obtida na série de manobras (Figura 14).

Figura 14. Comportamento da Pes e Pga durante manobra de *Sniff*.

3.3.7.4 Estimulação muscular magnética (*Twitch*)

Consiste em uma manobra de estimulação magnética do nervo frênico em seu trajeto cervical (superficial). Bobinas posicionadas nessa região geram um campo magnético intenso, breve e indolor com a consequente ativação sincronizada das unidades motoras e posterior contração muscular diafragmática. Esse estímulo gera a contração total do músculo diafragma, já que este é innervado exclusivamente pelo nervo frênico. Essa manobra permite a medida da força inspiratória de forma não volitiva ou independente de esforço.^{97, 100}

O aparelho utilizado (MagPro Compact, MagVenture) tem uma base com um capacitor ligado a uma bobina que é aplicada sobre o local a ser estimulado. O tipo de bobina utilizado no presente estudo tem formato de 8, com 45 mm de diâmetro (MC-B35, MagPro, MagVenture), colocada bilateralmente na borda posterior do músculo esternocleidomastoideo na altura da cartilagem cricóide (Figura 15).¹⁰¹ Foram realizados cinco estímulos sincronizados bilateralmente, a partir da CRF, com intervalo de 30 segundos entre cada uma e o valor considerado foi a maior Pdi obtida na série de manobras.

Figura 15. Avaliação da força muscular inspiratória com uso da estimulação magnética do nervo frênico (*Twitch*).

3.3.7.5 Teste de esforço máximo

Para avaliar a existência de fadiga diafragmática após o esforço, os pacientes realizaram um teste cardiopulmonar de esforço máximo em cicloergômetro. O teste foi realizado conforme descrito no item 3.3.2 (Capacidade Funcional) (Figura 16). Após o término do teste de esforço (10 minutos após o pico do esforço), foi novamente realizada a manobra de *Twitch* (descrita no item 3.3.7.4), sendo considerada fadiga diafragmática quando houve redução maior que 10% do valor de Pdi no repouso.^{102, 103}

Na avaliação final, o tempo de teste e carga pico foram mantidas em relação à avaliação inicial (*isotime*, *isocarga*).

Figura 16. Teste cardiopulmonar com uso do cateter com transdutores de pressão para avaliação da Pes, Pga e Pdi.

Figura 17. Representação sequencial e temporal da avaliação respiratória.
 PI Máx= Pressão Inspiratória Máxima; PE Máx=Pressão Expiratória Máxima; Tw= Twitch;
 Pes= Pressão Esofágica; Pga=Pressão Gástrica; Pdi= Pressão Transdiafragmática

O protocolo experimental para avaliação da força muscular respiratória foi gravado em um sistema de aquisição de dados biológicos (Lynx AqDados 7.2), com frequência de 200Hz. Todas as avaliações foram realizadas em parceria com a Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) – HC/FMUSP no laboratório de Músculo Respiratório, sob temperatura de 21⁰C.

3.3.8 Avaliações sanguíneas

Para a análise do peptídeo natriurético (BNP) as amostras de sangue foram obtidas por venipunctura, em tubo com EDTA, colocado previamente em banho de gelo. As amostras foram submetidas à centrifugação em centrífuga refrigerada (4°C), logo após a coleta, a 3000 rpm por 20 minutos. A concentração plasmática de BNP foi obtida por meio de um imunoensaio tipo sanduíche de duas etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Para isso, foi utilizado o kit comercial ADVIA Centauro (Siemens Medical Solutions Diagnostic) em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados foram apresentados em pg/mL.

3.3.9 Qualidade de vida

Para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o questionário *Minnesota Living with Heart Failure* específico e validado para avaliação de pacientes com IC.^{104, 105} O questionário é composto por 21 questões sobre possíveis influências das manifestações clínicas da IC sobre a qualidade de vida dos pacientes nos últimos 30 dias. Cada questão foi pontuada pelo paciente entre zero (nenhuma influência) e cinco (comprometimento máximo), totalizando 105 pontos. Dessa forma, quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida dos pacientes. O questionário foi aplicado pelo mesmo pesquisador em todos os pacientes e momentos (inicial e final).

3.3.10 Protocolos de treinamento físico

3.3.10.1 Treinamento físico aeróbico

O treinamento físico aeróbico teve duração de quatro meses (16 semanas), incluindo três sessões por semana, com duração de 60 minutos. Cada sessão de exercício consistiu de cinco minutos de alongamento, 40 minutos de exercício aeróbico em cicloergômetro (Figura 18), 10 minutos de exercícios resistidos locais e cinco minutos de relaxamento. A intensidade do exercício foi definida a partir dos níveis de frequência cardíaca correspondente ao limiar anaeróbio até 10% abaixo do ponto de compensação respiratória obtido no teste cardiopulmonar. O treinamento físico aeróbico supervisionado foi realizado na Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor/HC-FMUSP).¹⁹

Figura 18. Treinamento físico aeróbico em cicloergômetro.

3.3.10.2 Treinamento respiratório

Os pacientes dos grupos treinamento respiratório e treinamento combinado realizaram treinamento muscular inspiratório com carga de 60% da PI Máx, 30 minutos por dia, cinco dias por semana durante 16 semanas com uso do *POWERbreathe Plus*[®] (POWERbreathe International Limited) (Figura 19). Todos os pacientes foram orientados a manter frequência respiratória entre 15 e 20 respirações por minuto e a realizarem respiração diafragmática. A cada semana foi realizada nova avaliação da PI Máx para ajuste da carga de treinamento. Neste mesmo dia, o treinamento foi supervisionado para orientação da adequada técnica de realização. Nos outros dias da semana, o paciente realizou o treinamento domiciliar.¹⁰⁶ Para as sessões domiciliares, os pacientes foram orientados à preencher um diário no qual deveriam colocar a data, sensação de esforço percebido (Escala de Borg) ao final do treinamento e assinatura. Essa ficha era apresentada semanalmente no momento de ajuste da carga do treinamento.

Figura 19. Treinamento muscular inspiratório.

3.4 Análise Estatística

Para o cálculo amostral adotou-se como referência o estudo de Roveda e colaboradores (2003).⁷⁰ Foi utilizado o programa *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health*, versão 2.3 (Disponível em <http://www.openepi.com>). Considerou-se um intervalo de confiança de 95% (bi-direcional), poder estatístico de 90% e diferença e variável de desfecho a atividade nervosa simpática muscular. A amostra calculada foi de seis pacientes em cada grupo. Considerando que, além da resposta de atividade nervosa simpática muscular ao treinamento físico aeróbico isolado seriam avaliadas as respostas ao treinamento muscular inspiratório e à combinação de ambos, optou-se por ampliar a amostra para 10 pacientes em cada grupo.

Para a avaliação da normalidade dos dados utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste de Levene foi utilizado para a avaliação da homogeneidade de todas as variáveis em todos os grupos. Para avaliar as possíveis diferenças nas proporções das variáveis qualitativas foi aplicado o teste Chi-quadrado.

Os efeitos da intervenção intragrupo ao repouso foram avaliados pelo teste *t* de Student para dados pareados. Para a comparação das diferenças paramétricas entre os grupos foi utilizada a análise de variância de um fator (*One-way ANOVA*). O teste de

Kruskal-Wallis e o teste de Mann-Whitney foram empregados para as variáveis não-paramétricas. Para as comparações do controle quimiorreflexo foi utilizada a análise de variância para medidas repetidas (*Two-way ANOVA*), onde foram comparadas as diferenças entre os grupos no momento pré intervenção e no momento pós intervenção. Além disso, cada grupo, separadamente, foi analisado para identificar possíveis diferenças entre os momentos pré e pós intervenção. Para as análises ao repouso e do controle quimiorreflexo foram considerados os valores de delta absoluto e, em caso de diferença significativa, utilizou-se o teste *post-hoc* de Tukey.

Os resultados foram apresentados em frequências absolutas (n) e relativas (%) para as variáveis qualitativas e média±erro padrão ou mediana e intervalo interquartilico para as variáveis quantitativas. Foi considerada como diferença significativa $P \leq 0,05$.

As medidas invasivas para mensuração da força muscular inspiratória (pressão gástrica, pressão esofágica e pressão transdiafragmática) foram realizadas em um grupo menor de pacientes pois foram iniciadas mais tardiamente no protocolo. Dessa forma, todos os resultados dessas medidas correspondem ao seguinte número de pacientes: grupo controle (n=4); grupo treinamento respiratório (n=8); grupo treinamento aeróbico (n=4) e grupo treinamento combinado (n=6).

Dos 133 pacientes selecionados, 82 não preencheram os critérios de inclusão. Trinta e oito por consumo de oxigênio pico (VO_2 pico) $> 20 \text{ mL/kg/min}$, 10 por FEVE $> 40\%$, 15 por diagnóstico de outras doenças crônicas com critério de exclusão, 08 por desistência/má aderência aos exames, 04 por óbito ou re-internação hospitalar antes de completarem os exames para seleção para o estudo, 02 por encaminhamento a tratamento cirúrgico da IC, 02 por apresentarem Classe Funcional IV (*NYHA*) e 03 por intolerância aos exames. Foram incluídos no estudo 51 pacientes. Destes, 01 foi excluído por má aderência aos exames iniciais e 11 foram excluídos após iniciarem o protocolo, sendo 01 do grupo controle (óbito), 05 do grupo treinamento respiratório (01 por óbito, 02 por descompensação da IC, 01 por novo evento isquêmico – IAM, 01 por desistência); 03 do grupo treinamento aeróbico (01 por descompensação da IC, 01 por diagnóstico de neoplasia e 01 por diagnóstico de fibrilação atrial); 02 do grupo treinamento combinado (01 por má aderência medicamentosa, 01 por desistência). Assim, concluíram o estudo 39 pacientes, randomizados da seguinte maneira: 10 pacientes no grupo controle, 11 pacientes no grupo treinamento respiratório, 09 pacientes no grupo treinamento aeróbico e 09 pacientes no grupo treinamento combinado (Figura 20).

Figura 20. Fluxograma do estudo.

VO₂= consumo de oxigênio; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC= insuficiência cardíaca; CF= classe funcional; NYHA= New York Heart Association; IAM= infarto agudo do miocárdio; FA= fibrilação atrial

4.1 Características pré intervenção

As características antropométricas, clínicas e funcionais dos grupos controle, treinamento respiratório, treinamento aeróbico e treinamento combinado estão apresentadas na Tabela 1.

Os pacientes dos quatro grupos eram semelhantes em relação à idade, sexo, peso, IMC, classe funcional, etiologia da IC, FEVE e concentração sanguínea de BNP. Todos estavam em tratamento medicamentoso otimizado.

Os grupos foram semelhantes quanto à presença de comorbidades, tais como, diabetes melitus, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica. Não houve diferença entre os grupos na capacidade funcional, representada pelo consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico), bem como na eficiência ventilatória ao esforço, representada pelo VE/VCO_2 slope.

Na avaliação da qualidade de vida, o grupo treinamento combinado apresentava menor pontuação no questionário, o que indicava melhor índice de qualidade de vida quando comparado ao grupo controle ($P=0,003$).

Tabela 1. Características antropométricas, clínicas e funcionais dos pacientes com insuficiência cardíaca

	Controle	Respiratório	Aeróbico	Combinado	P
	(n=10)	(n=11)	(n=9)	(n=9)	
Idade, anos	57±3	55±3	58±3	56±3	0,91
Sexo masculino, n (%)	6 (60)	3 (27)	6 (67)	7 (78)	0,12
Peso, kg	72±4	76±6	84±5	80±6	0,44
IMC, kg/m ²	24 (23-28)	30 (24-34)	25 (23-26)	26 (25-28)	0,13
CF II/III (NYHA), n	9/1	8/3	7/2	7/2	0,78
Etiologia, n (%)					
Isquêmica	6 (60)	1 (9)	3 (34)	6 (67)	0,26
Hipertensiva	2 (20)	4 (36)	2 (22)	0 (0)	
Idiopática	1 (10)	5 (46)	2 (22)	2 (22)	
Chagásica	1(10)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	
Outras	0 (0)	1 (9)	1 (11)	1 (11)	
Medicamentos, n (%)					
Betabloqueador	10 (100)	11 (100)	9 (100)	9 (100)	1,00
IECA/BRA	10 (100)	11 (100)	9 (100)	9 (100)	1,00
Espironolactona	10 (100)	10 (91)	9 (100)	8 (100)	0,56
Diurético	9 (90)	11 (100)	9 (100)	7 (78)	0,22
Comorbidades, n (%)					
Diabetes Mellitus	2 (20)	2 (18)	1 (11)	1 (11)	0,92
Dislipidemia	6 (60)	6 (56)	5 (56)	6 (67)	0,95
HAS	8 (80)	7 (64)	7 (78)	6 (67)	0,81
FEVE, %	28 (23-29)	30 (24-31)	30 (29-31)	28 (24-30)	0,11
BNP, pg/mL	196±44	211±116	158±44	275±89	0,82
VO ₂ Pico, mL/kg/min	16±1	16±1	16±3	17±1	0,77
VE/VCO ₂ slope	37±3	30±1	32±1	34±2	0,12
QQV, u.a.	55±6	50±6	54±2	32±4 [*]	0,003

IMC = índice de massa corporal; CF= classe funcional; NYHA= New York Heart Association; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; HAS= hipertensão arterial sistêmica; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BNP= peptídeo natriurético; VO₂= consumo de oxigênio VE/VCO₂ slope= relação entre a ventilação pulmonar e a produção de CO₂; QQV= questionário de qualidade de vida. Valores apresentados em média ± erro padrão ou mediana (25-75). * vs Controle (P ≤0,05)

No início do protocolo, os pacientes dos quatro grupos apresentavam características semelhantes em relação aos parâmetros hemodinâmicos e neurovasculares (Tabela 2). Não houve diferença em relação à frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média e débito cardíaco. A atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto e corrigidos por 100 batimentos, o fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular foram semelhantes entre os grupos controle, treinamento respiratório, treinamento aeróbico e treinamento combinado.

Tabela 2. Características hemodinâmicas e neurovasculares dos pacientes com insuficiência cardíaca

	Controle (n=10)	Respiratório (n=11)	Aeróbico (n=9)	Combinado (n=9)	P
<i>Parâmetros Hemodinâmicos</i>					
FC, bpm	68±3	61±2	64±3	66±3	0,38
PAS, mmHg	121±4	121±5	126±6	112±8	0,41
PAD, mmHg	66±2	68±4	72±4	61±4	0,28
PAM, mmHg	86±3	87±5	91±5	78±6	0,26
DC, L/min	6,3±0,4	5,5±0,3	5,8±0,6	5,8±0,3	0,56
<i>Parâmetros Neurovasculares</i>					
ANSM, disparos/min	44±5	43±3	46±4	48±4	0,79
ANSM, disparos/100bpm	64±7	71±5	72±5	75±5	0,62
FSM, mL/min/100mL_tec	2,05±0,25	1,55±0,17	1,50±0,18	1,49±0,18	0,24
CV, u.a.	2,40±0,32	1,76±0,21	1,60±0,21	1,79±0,22	0,13

FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; DC= débito cardíaco; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular, CV= condutância vascular. Valores apresentados em média ± erro padrão.

As características respiratórias estão apresentadas na Tabela 3. Os pacientes dos 4 grupos apresentavam força muscular inspiratória (PI Máx, Pdi *Tw* e Pdi *Sniff*) e expiratória (PE Máx) semelhantes. Não houve diferença na incidência de fraqueza e fadiga muscular inspiratória entre os grupos. Não houve também diferença na ventilação pulmonar entre os grupos.

Tabela 3. Características respiratórias dos pacientes com insuficiência cardíaca

	Controle (n=10)	Respiratório (n=11)	Aeróbico (n=9)	Combinado (n=9)	<i>P</i>
PI Máx, cmH₂O	-85±8	-86±9	-91±10	-81±8	0,90
PI Máx, % predito	85±7	94±7	90±8	78±7	0,46
Fraqueza Ins, n (%)	3 (30)	4 (36)	3 (34)	3 (34)	0,99
Fadiga Ins, n (%)	2 (50)	4 (33)	3 (33)	3 (33)	0,97
PE Máx, cmH₂O	117±10	102±9	117±5	128±10	0,26
PE Máx, % predito	113±9	118±13	111±4	116±7	0,92
Pes Tw, cmH₂O	12±2	16±4	13±4	13±6	0,92
Pgas Tw, cmH₂O	10±2	11±3	12±5	8±1	0,88
Pdi Tw, cmH₂O	22±4	27±7	26±6	21±6	0,91
Pes Sniff, cmH₂O	85±7	83±7	77±6	99±7	0,28
Pgas Sniff, cmH₂O	33±14	16±4	27±5	27±11	0,52
Pdi Sniff, cmH₂O	118±14	100±9	104±8	127±11	0,26
V_E, L/mim	9,8±0,9	8,3±0,7	9,4±0,5	10,0±0,4	0,38

PI Máx= pressão inspiratória máxima; Ins= inspiratória; PE Máx= pressão expiratória máxima; Pes= pressão esofágica; Pgas= pressão gástrica; Pdi= pressão transdiafragmática; Tw= *Twitch*; V_E= ventilação pulmonar. Fraqueza Ins= PI Máx ≤70% predito; Fadiga Ins= Redução ≥ 10% Pdi Tw após teste de esforço. Valores apresentados em média ± erro padrão.

4.2 Efeitos da intervenção

4.2.1 Parâmetros hemodinâmicos e neurovasculares

Os treinamentos aeróbico e combinado reduziram significativamente a ANSM em disparos por minuto e corrigidos pela frequência cardíaca (Tabela 4). Já o treinamento respiratório tendeu a reduzir esses parâmetros ($P=0,06$). Nenhuma alteração significativa foi observada no grupo controle. A comparação entre os grupos mostrou que a atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto foi significativamente menor nos grupos aeróbico e combinado em comparação ao grupo controle (Figura 21 A). Não foi observada diferença significativa entre os grupos treinamento respiratório e controle. A atividade nervosa simpática muscular corrigida pela frequência cardíaca foi significativamente menor nos grupos aeróbico, combinado e respiratório em comparação ao grupo controle (Figura 21 B).

Os treinamentos respiratório, aeróbico e combinado aumentaram significativamente o fluxo sanguíneo muscular (Tabela 4). Não houve diferença significativa no grupo controle. Em relação à condutância vascular, verificou-se aumento significativo nos grupos respiratório e aeróbico e tendência a aumento no grupo combinado ($P=0,08$) (Tabela 4). Não houve diferença no grupo controle. A comparação entre grupos mostrou que o fluxo sanguíneo muscular aumentou significativamente nos grupos respiratório, aeróbico e combinado em comparação ao grupo controle (Figura 22 A). A condutância vascular foi significativamente maior nos grupos respiratório e aeróbico em comparação ao grupo controle. Já no grupo combinado houve tendência ($P=0,06$) a aumento na condutância vascular em comparação ao grupo controle (Figura 22 B).

Os parâmetros hemodinâmicos não foram influenciados pelos 3 tipos de treinamento (Tabela 4). Frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica, média e débito cardíaco foram semelhantes entre os 4 grupos após o período de intervenção ou acompanhamento clínico (Anexo A).

Tabela 4. Efeitos dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado nas variáveis hemodinâmicas e neurovasculares ao repouso

	Controle (n=10)		Respiratório (n=11)		Aeróbico (n=9)		Combinado (n=9)	
	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>
<i>Parâmetros Hemodinâmicos</i>								
FC, bpm	68±3	64±2	61±2	60±2	64±3	61±2	66±3	63±3
PAS, mmHg	121±4	124±4	121±5	124±4	126±6	121±7	112±8	125±8
PAD, mmHg	66±2	67±2	68±4	66±3	72±4	67±2	61±4	66±2
PAM, mmHg	86±3	87±2	87±5	86±3	91±5	87±4	78±6	86±4
DC, L/min	6,3±0,4	6,0±0,4	5,5±0,3	5,8±0,3	5,8±0,6	5,8±0,6	5,8±0,3	6,3±0,6
<i>Parâmetros Neurovasculares</i>								
ANSM, disparos/min	44±5	46±5	43±3	36±7	46±4	33±3†	48±4	35±3†
ANSM, disparos/100bpm	64±7	72±7	71±5	61±3	72±5	56±6†	75±5	59±5†
FSM, mL/min/100mL_tec	2,05±0,25	1,74±0,11	1,55±0,17	1,77±0,18†	1,50±0,18	1,78±0,22†	1,49±0,18	1,73±0,23†
CV, u.a.	2,40±0,32	1,99±0,32	1,76±0,21	2,04±0,23†	1,60±0,20	1,98±0,25†	1,79±0,22	2,03±0,27

FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; DC= débito cardíaco; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CV= condutância vascular. Valores apresentados em média ± erro padrão. † vs Pré ($P \leq 0,05$)

Figura 21. Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado na atividade nervosa simpática muscular em pacientes com insuficiência cardíaca. * *vs* Controle ($P \leq 0,05$)

Figura 22. Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado no fluxo sanguíneo muscular e na condutância vascular em pacientes com insuficiência cardíaca. * *vs* Controle ($P \leq 0,05$)

4.2.2 Capacidade funcional

O VO_2 pico e a carga pico atingida no teste cardiopulmonar aumentaram significativamente nos grupos respiratório, aeróbico e combinado (Tabela 5). Na comparação entre os grupos, observou-se que o VO_2 pico e a carga pico foram significativamente maiores nos grupos aeróbico e combinado em comparação ao grupo controle. O VO_2 pico do grupo respiratório apresentou tendência a ser maior que o grupo controle ($P=0,06$, Figura 23 A). A carga pico foi significativamente maior no grupo aeróbico e no grupo combinado em comparação ao grupo controle (Figura 23 B). A carga pico do grupo aeróbico foi também significativamente maior que no grupo respiratório (Figura 23 B).

Tabela 5. Efeitos dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado na capacidade funcional

	Controle (n=10)		Respiratório (n=11)		Aeróbico (n=9)		Combinado (n=9)	
	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>
VO₂ Pico, mL/kg/min	16±1	16±1	16±1	18±1†	16±3	19±3†	17±1	21±1†
VO₂ LA, mL/kg/min	12±1	12±1	11±1	11±1	10±1	12±1	11±1	12±1
Carga Pico, Watts	72±6	79±7	75±8	87±10†	83±12	117±15†	95±9	124±8†
VE/VCO₂ slope	37±3	35±3	30±1	31±2	32±1	31±1	34±2	33±2

VO₂= consumo de oxigênio; LA= limiar anaeróbico; VE/VCO₂ slope= relação entre a ventilação pulmonar e a produção de CO₂. Valores apresentados em média ±erro padrão. † vs Pré ($P \leq 0,05$).

Figura 23. Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado no consumo de oxigênio pico e carga pico em pacientes com insuficiência cardíaca. * vs Controle ($P \leq 0,05$); # vs Respiratório ($P \leq 0,05$)

4.2.3 Qualidade de vida, função cardíaca e parâmetros sanguíneos

Os treinamentos respiratório, aeróbico e combinado melhoraram a qualidade de vida dos pacientes, indicada pela redução significativa na pontuação do questionário de qualidade de vida (Tabela 6). Por outro lado, o grupo controle apresentou piora na qualidade de vida, ou seja, aumento na pontuação do questionário. Na comparação entre os grupos, os grupos respiratório, aeróbico e combinado provocaram aumento significativo da qualidade de vida em comparação ao grupo controle (Figura 24).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo e BNP não foram modificados com os diferentes tipos de treinamentos (Tabela 6 e Anexo C).

Tabela 6. Efeitos dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado na função cardíaca, parâmetros sanguíneos e qualidade de vida

	Controle (n=10)		Respiratório (n=11)		Aeróbico (n=9)		Combinado (n=9)	
	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>
<i>Função Cardíaca</i>								
FEVE, %	28 (23-29)	24 (22-26)	30 (24-31)	28 (24-40)	30 (29-31)	27 (19-32)	28 (24-30)	26 (24-27)
DDVE, mm	72±2	73±3	62±2	61±2	70±3	68±3	67±3	69±1
DSVE, mm	65±2	66±4	54±3	53±2	57±4	60±3	58±3	60±1
<i>Parâmetros Sanguíneos</i>								
BNP, pg/mL	196±44	255±98	211±116	190±90	158±44	169±56	275±89	302±137
<i>Qualidade de Vida</i>								
QQV, u.a.	55±6	60±6†	50±6	31±5†	54±2	31±3†	32±4	20±8†

FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; BNP= peptídeo natriurético; QQV= questionário de qualidade de vida. Valores apresentados em média ± erro padrão ou mediana (25-75). † vs Pré ($P \leq 0,05$)

Figura 24. Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado na qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca. *vs Controle ($P \leq 0,05$)

4.2.4 Parâmetros respiratórios

A pressão inspiratória máxima (PI Máx) e a porcentagem da pressão inspiratória máxima predita aumentaram significativamente nos grupos respiratório e combinado (Tabela 7).

Na comparação entre os grupos, o respiratório e o combinado aumentaram significativamente a PI Máx em comparação ao grupo controle e em comparação ao grupo aeróbico (Figura 25). A porcentagem da pressão inspiratória máxima predita aumentou significativamente no grupo respiratório e combinado em comparação ao grupo controle e ao aeróbico (Anexo D).

Os diferentes tipos de treinamento não influenciaram a incidência de fadiga inspiratória, a força muscular expiratória (PE Máx), as pressões gástrica, esofágica e transdiafragmática ao *Twitch* e *Sniff* e a ventilação pulmonar (Tabela 7).

Tabela 7. Efeitos dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado nos parâmetros respiratórios

	Controle (n=10)		Respiratório (n=11)		Aeróbico (n=9)		Combinado (n=9)	
	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>
PI Máx, cmH ₂ O	-85±8	-83±7	-86±9	-106±9†	-91±10	-94±10	-81±8	-99±8†
PI Máx, % predito	85±7	83±6	94±7	116±8†	90±8	93±9	78±7	98±6†
Fraqueza Ins, n (%)	3 (30)	3 (30)	3 (27)	1 (9)	3 (33)	3 (33)	3 (33)	1 (11)
Fadiga Ins, n (%)	2 (50)	3 (75)	2 (25)	6 (75)	4 (50)	4 (50)	2 (40)	3 (60)
PE Máx, cmH ₂ O	117±10	116±6	102±9	105±7	117±5	120±3	128±10	130±9
PE Máx, % predito	113±9	112±9	118±13	122±10	111±4	114±4	116±7	117±5
Pes Tw, cmH ₂ O	12±2	13±2	16±4	16±4	13±4	11±2	13±6	12±2
Pgas Tw, cmH ₂ O	10±2	8±1	11±3	19±7	12±5	9±2	8±1	10±3
Pdi Tw, cmH ₂ O	22±4	21±3	27±7	35±7	26±6	20±9	21±6	22±4
Pes Sniff, cmH ₂ O	85±7	81±7	83±7	86±6	77±6	77±2	99±7	87±14
Pgas Sniff, cmH ₂ O	33±14	22±3	16±4	17±5	27±5	30±10	27±11	30±11
Pdi Sniff, cmH ₂ O	118±14	104±10	100±9	103±9	104±8	108±6	127±11	117±13
V _E , L/mim	9,8±0,9	8,7±0,7	8,3±0,7	8,5±0,6	9,4±0,5	9,5±0,3	10,0±0,4	9,8±1,2

PI Máx= pressão inspiratória máxima; Ins= inspiratória; PE Máx= pressão expiratória máxima; Pes= pressão esofágica; Pgas= pressão gástrica; Pdi= pressão transdiafragmática; Tw= *Twitch*; V_E= ventilação pulmonar. Fraqueza Ins= PI Máx ≤70% predito; Fadiga Ins= Redução ≥ 10% Pdi Tw após teste de esforço. Valores apresentados em média ± erro padrão. † vs Pré ($P \leq 0,05$)

Figura 25. Efeito do treinamento respiratório, aeróbico e combinado na pressão inspiratória máxima em pacientes com insuficiência cardíaca. * vs Controle ($P \leq 0,05$); § vs Aeróbico ($P \leq 0,05$)

4.3 Controle Quimiorreflexo

4.3.1 Controle quimiorreflexo periférico

4.3.1.1 Características pré intervenção

Os grupos controle, treinamento respiratório e aeróbico apresentaram respostas (delta absoluto) semelhantes de atividade nervosa simpática muscular (Figura 26 A e B), fluxo sanguíneo muscular (Figura 27, A e B), condutância vascular (Figura 27, C e D) e ventilação pulmonar (Figura 28, A e B) à hipóxia tanto na análise por tempo como na análise por SpO₂, no início no estudo.

Figura 26. Resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico.

Figura 27. Resposta do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico.

Figura 28. Resposta da ventilação pulmonar à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico.

4.3.1.2 Efeitos da Intervenção

O treinamento aeróbico reduziu a resposta de atividade nervosa simpática muscular na análise por tempo (Efeito fase, $P=0,01$; Figura 29 C). Na análise por SpO_2 , observou-se tendência à redução nessa resposta (Interação, $P=0,06$; Figura 29 F). O treinamento respiratório não alterou significativamente a resposta de atividade nervosa simpática analisada por tempo de hipóxia (Figura 29 B). Quando analisada por SpO_2 , observou-se tendência à redução nessa resposta (Interação, $P=0,04$ sem diferenças no *post-hoc*, Figura 29 E). Não foram verificadas diferenças significativas nas respostas de atividade nervosa simpática muscular no grupo controle (Figura 29 A e D).

Figura 29. Efeito do treinamento respiratório e aeróbico na resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca. $\dagger$ vs. Pré ($P \leq 0,05$)

Na comparação entre os grupos, o respiratório apresentou menor resposta de atividade nervosa simpática muscular à hipóxia, analisada por tempo, do que o grupo controle ($P \leq 0,05$; Figura 30 A). O grupo aeróbico apresentou forte tendência para menor resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipóxia ($P=0,07$) quando comparado ao grupo controle. A análise por SpO_2 não mostrou diferença significativa entre os grupos.

Figura 30. Resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipóxia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca. # vs. Respiratório ($P \leq 0,05$)

O treinamento aeróbico provocou tendência a aumento da resposta de fluxo sanguíneo muscular à hipóxia tanto na análise por tempo (Interação, $P=0,07$; Figura 31 C) quanto na análise por SpO_2 (Interação, $P=0,08$; Figura 31 F). Não foram verificadas diferenças significativas nas respostas de fluxo sanguíneo muscular nos grupos controle e treinamento respiratório (Figura 31 A e D, B e E respectivamente).

Figura 31. Efeito do treinamento respiratório e aeróbico na resposta de fluxo sanguíneo muscular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca.

O treinamento aeróbico provocou tendência a aumento da condutância vascular à hipóxia tanto na análise por tempo (Interação, $P=0,03$, sem diferença no *post-hoc*; Figura 32 C) quanto na análise por SpO_2 (Efeito fase, $P=0,07$; Interação $P=0,04$, sem diferença no *post-hoc*; Figura 32 F). Não foram verificadas diferenças significativas nas respostas de condutância vascular nos grupos controle e treinamento respiratório (Figura 32 A e D, B e E respectivamente).

Figura 32. Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta de condutância vascular à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca.

A comparação entre os grupos não mostrou diferença nas respostas do fluxo sanguíneo muscular (Figura 33, A e B) e condutância vascular (Figura 33, C e D) à hipóxia.

Figura 33. Resposta de fluxo sanguíneo muscular e de condutância vascular à hipóxia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca

A resposta de ventilação pulmonar à hipóxia não foi alterada pelos treinamentos respiratório e aeróbico. Resultado semelhante foi verificado no grupo controle (Figura 34).

Figura 34. Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta da ventilação pulmonar à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca.

A comparação entre os grupos não mostrou diferença nas respostas da ventilação pulmonar à hipóxia (Figura 35, A e B).

Figura 35. Resposta da ventilação pulmonar à hipóxia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca

As respostas de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média e débito cardíaco durante a hipóxia não foram alteradas com os treinamentos respiratório e aeróbico. O grupo controle também não apresentou diferenças nessas respostas (Tabela 8).

Tabela 8. Resposta (delta absoluto) dos parâmetros hemodinâmicos à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca não treinados (controle) ou submetidos ao treinamento respiratório e treinamento aeróbico.

	Basal	1'	2'	3'
FC, bpm				
<i>Controle</i>				
Pré	71 ± 4	3 ± 1	7 ± 1	9 ± 2
Pós	67 ± 3	3 ± 1	8 ± 2	11 ± 3
<i>Respiratório</i>				
Pré	63 ± 3	2 ± 0	8 ± 1	10 ± 2
Pós	61 ± 2	3 ± 1	10 ± 2	12 ± 1
<i>Aeróbico</i>				
Pré	66 ± 23	4 ± 1	9 ± 2	12 ± 2
Pós	65 ± 4	4 ± 1	8 ± 2	11 ± 3
PAS, mmHg				
<i>Controle</i>				
Pré	127,4 ± 6,2	3,4 ± 0,7	8,3 ± 2,5	7,0 ± 2,6
Pós	133,9 ± 6,1	3,5 ± 1,4	7,8 ± 2,2	6,9 ± 2,5
<i>Respiratório</i>				
Pré	130,3 ± 6,0	0,7 ± 0,7	3,0 ± 1,5	2,7 ± 1,7
Pós	126,9 ± 3,5	2,7 ± 1,2	4,6 ± 1,9	4,7 ± 1,3
<i>Aeróbico</i>				
Pré	138,2 ± 48,9	1,7 ± 1,0	5,0 ± 2,0	6,3 ± 2,0
Pós	138,4 ± 10,1	2,4 ± 1,6	5,1 ± 1,8	5,1 ± 3,0
PAD, mmHg				
<i>Controle</i>				
Pré	71,3 ± 3,4	2,1 ± 0,5	3,4 ± 1,3	2,2 ± 1,2
Pós	74,2 ± 2,8	1,9 ± 1,3	4,6 ± 1,8	4,3 ± 1,8

<i>Respiratório</i>					
Pré	74,9 ± 4,1	0,7 ± 0,5	2,1 ± 1,0	1,5 ± 1,0	
Pós	71,1 ± 3,0	1,4 ± 0,9	2,7 ± 1,1	2,4 ± 1,6	
<i>Aeróbico</i>					
Pré	81,4 ± 28,8	2,0 ± 0,9	3,9 ± 1,4	4,8 ± 1,5	
Pós	78,0 ± 4,7	2,0 ± 1,0	2,9 ± 1,2	3,0 ± 1,9	
PAM, mmHg					
<i>Controle</i>					
Pré	91,4 ± 4,3	2,5 ± 0,6	5,1 ± 1,7	4,0 ± 1,7	
Pós	94,5 ± 3,7	2,5 ± 1,2	5,9 ± 2,0	5,5 ± 2,2	
<i>Respiratório</i>					
Pré	95,2 ± 5,1	0,7 ± 0,5	2,8 ± 1,1	2,3 ± 1,1	
Pós	90,5 ± 3,1	1,9 ± 1,0	3,3 ± 1,3	3,3 ± 1,9	
<i>Aeróbico</i>					
Pré	102,4 ± 36,2	2,0 ± 0,9	4,7 ± 1,6	6,0 ± 1,7	
Pós	100,3 ± 6,6	1,8 ± 1,2	3,6 ± 1,4	3,6 ± 2,1	
DC, L/min					
<i>Controle</i>					
Pré	6,1 ± 0,3	0,2 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,1	
Pós	5,6 ± 0,4	0,0 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	
<i>Respiratório</i>					
Pré	5,3 ± 0,4	0,2 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1	
Pós	5,5 ± 0,3	0,3 ± 0,1	0,7 ± 0,1	1,0 ± 0,2	
<i>Aeróbico</i>					
Pré	5,1 ± 1,8	0,1 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2	
Pós	5,3 ± 0,5	0,1 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	

FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; DC= débito cardíaco. Valores apresentados em média±erro padrão.

As respostas dos parâmetros respiratórios, frequência respiratória, PetCO_2 e SpO_2 , durante a hipóxia não foram alteradas pelos treinamentos respiratório e aeróbico. O grupo controle também não apresentou diferenças nessas respostas. Conforme esperado, os valores de SpO_2 foram reduzidos durante a manobra. Entretanto, eles não foram

diferentes entre as fases pré e pós dos treinamentos respiratório e aeróbico ou acompanhamento clínico (Tabela 9).

Tabela 9. Resposta (delta absoluto) dos parâmetros respiratórios à hipóxia em pacientes com insuficiência cardíaca não treinados (controle) ou submetidos ao treinamento respiratório e treinamento aeróbico.

	Basal	1'	2'	3'
<i>f</i>, rpm				
<i>Controle</i>				
Pré	18 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	3 ± 1
Pós	16 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	3 ± 1
<i>Respiratório</i>				
Pré	17 ± 2	1 ± 0	2 ± 0	3 ± 1
Pós	15 ± 2	1 ± 0	2 ± 1	2 ± 1
<i>Aeróbico</i>				
Pré	16 ± 2	0 ± 0	3 ± 1	3 ± 1
Pós	16 ± 2	1 ± 1	3 ± 1	2 ± 1
PetCO₂, mmHg				
<i>Controle</i>				
Pré	37,2 ± 1,7	-0,4 ± 0,8	-0,2 ± 1,0	-0,3 ± 1,0
Pós	40,0 ± 2,2	-1,6 ± 0,5	-2,0 ± 1,0	-2,8 ± 0,6
<i>Respiratório</i>				
Pré	40,0 ± 1,5	-1,2 ± 0,5	-1,6 ± 0,5	-1,6 ± 0,7
Pós	36,8 ± 1,0	0,0 ± 0,7	-0,1 ± 0,7	-1,5 ± 0,9
<i>Aeróbico</i>				
Pré	36,1 ± 1,0	-1,1 ± 0,4	-1,6 ± 0,5	-2,6 ± 0,6
Pós	37,6 ± 0,4	-1,1 ± 0,8	-1,0 ± 0,7	-1,0 ± 0,5
SpO₂, %				
<i>Controle</i>				
Pré	96,6 ± 0,6	-3,9 ± 1,2	-11,5 ± 2,2	-21,7 ± 9,1
Pós	96,6 ± 0,5	-3,0 ± 1,0	-11,8 ± 1,9	-15,0 ± 2,5
<i>Respiratório</i>				
Pré	96,5 ± 0,5	-3,3 ± 1,0	-12,2 ± 1,1	-16,8 ± 1,1

Pós	96,5 ± 0,5	-3,8 ± 3,6	-12,8 ± 1,4	-17,6 ± 1,6
Aeróbico				
Pré	97,0 ± 0,4	-3,0 ± 1,1	-10,4 ± 2,4	-14,4 ± 2,5
Pós	97,1 ± 0,1	-4,8 ± 1,5	-10,8 ± 2,1	-13,8 ± 1,6

f = frequência respiratória; $PetCO_2$ = pressão expirada final de dióxido de carbono; SpO_2 = saturação periférica de oxigênio. Valores apresentados em média ± erro padrão.

4.3.2 Controle quimiorreflexo central

4.3.2.1 Características pré intervenção

O grupo treinamento aeróbico apresentou maior resposta (delta absoluto) de atividade nervosa simpática muscular em comparação ao grupo treinamento respiratório, tanto por tempo de manobra (Interação, $P=0,02$) quanto por $PetCO_2$ (Interação, $P=0,04$) (Figura 36 A e B).

Figura 36. Resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico. # vs. Respiratório ($P \leq 0,05$)

Os grupos controle, treinamento respiratório e aeróbico apresentaram respostas (delta absoluto) semelhantes de fluxo sanguíneo muscular (Figura 37, A e B), condutância vascular (Figura 37, C e D) e ventilação pulmonar (Figura 38, A e B) à hipercapnia na avaliação pré intervenção, tanto na análise por tempo de manobra como na análise por PetCO₂.

Figura 37. Resposta de fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico.

Figura 38. Resposta de ventilação pulmonar à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca randomizados para os grupos controle, treinamento muscular respiratório e treinamento aeróbico.

4.3.2.2 Efeitos da intervenção

Os treinamentos respiratório e aeróbico não influenciaram as respostas de atividade nervosa simpática muscular à hipercapnia, tanto na análise por tempo quanto na análise por $PetCO_2$. O grupo controle também não apresentou diferenças nessas respostas (Figura 39).

Figura 39. Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca

Na comparação entre os grupos, os pacientes do grupo treinamento respiratório apresentaram menor resposta (delta absoluto) de atividade nervosa simpática muscular à hipercapnia na análise por PetCO_2 quando comparados aos pacientes do grupo controle (Interação, $P=0,009$, Figura 40 B). Na análise por tempo, houve forte tendência à diminuição nessa resposta (Interação, $P=0,06$, Figura 40 A).

Figura 40. Resposta da atividade nervosa simpática muscular à hipercapnia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca. *vs. Controle ($P \leq 0,05$)

O treinamento respiratório e o treinamento aeróbico não provocaram alterações na resposta de fluxo sanguíneo muscular (Figura 41) e de condutância vascular (Figura 42) à hipercapnia. O grupo controle também não apresentou alterações nessas respostas.

Figura 41. Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta do fluxo sanguíneo muscular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca.

Figura 42. Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta da condutância vascular à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca.

A comparação entre grupos não mostrou diferença significativa nas respostas de fluxo sanguíneo muscular (Figura 43, A e B) e de condutância vascular (Figura 43, C e D) à hipercapnia, tanto na análise por tempo quanto na análise por PetCO_2 .

Figura 43. Resposta do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular à hipercapnia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca

Os treinamentos respiratório e aeróbico não alteraram significativamente a resposta de ventilação pulmonar à hipercapnia. Resposta semelhante foi observada no grupo controle (Figura 44).

Figura 44. Efeito dos treinamentos respiratório e aeróbico na resposta da ventilação pulmonar à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca.

A comparação entre os grupos mostrou que os pacientes do grupo treinamento respiratório apresentaram tendência à menor ventilação pulmonar à hipercapnia, na análise por PetCO₂, quando comparados aos pacientes do grupo treinamento aeróbico ($P=0,08$, Figura 45). Não foram observadas diferenças significativas na análise por tempo de manobra (Figura 45).

Figura 45. Resposta da ventilação pulmonar à hipercapnia após os treinamentos respiratório e aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca

As respostas de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média e débito cardíaco durante a hipercapnia não foram alteradas pelos treinamentos respiratório e aeróbico. O grupo controle também não apresentou diferenças nessas respostas (Tabela 10).

Tabela 10. Resposta (delta absoluto) dos parâmetros hemodinâmicos à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca não treinados (controle) e submetidos ao treinamento respiratório e treinamento aeróbico.

	Basal	1'	2'	3'
FC, bpm				
<i>Controle</i>				
Pré	71 ± 4	2 ± 1	6 ± 1	9 ± 1
Pós	65 ± 3	1 ± 1	6 ± 2	11 ± 3
<i>Respiratório</i>				
Pré	63 ± 3	1 ± 1	4 ± 1	6 ± 2
Pós	61 ± 2	1 ± 1	3 ± 1	4 ± 2
<i>Aeróbico</i>				
Pré	65 ± 4	3 ± 1	10 ± 3	16 ± 4
Pós	64 ± 4	2 ± 1	9 ± 1	13 ± 1
PAS, mmHg				
<i>Controle</i>				
Pré	128,6 ± 6,7	0,3 ± 0,9	2,4 ± 0,7	5,7 ± 1,9
Pós	129,3 ± 4,3	0,8 ± 1,0	3,6 ± 1,3	7,5 ± 2,4
<i>Respiratório</i>				
Pré	131,9 ± 6,1	0,5 ± 1,0	4,2 ± 1,9	6,4 ± 2,3
Pós	127,7 ± 4,3	-1,3 ± 2,6	0,6 ± 2,8	2,3 ± 2,3
<i>Aeróbico</i>				
Pré	135,8 ± 9,4	0,1 ± 0,9	3,4 ± 2,5	8,5 ± 4,5
Pós	138,2 ± 8,6	1,4 ± 0,6	3,9 ± 3,0	7,9 ± 3,4
PAD, mmHg				
<i>Controle</i>				
Pré	72,2 ± 3,3	1,3 ± 0,5	5,1 ± 0,9	7,5 ± 1,5
Pós	72,1 ± 1,9	0,6 ± 1,0	5,2 ± 1,2	7,4 ± 1,7

Respiratório				
Pré	75,9 ± 4,1	0,7 ± 0,5	4,6 ± 1,0	6,3 ± 1,3
Pós	72,3 ± 3,0	-0,3 ± 1,1	2,4 ± 1,2	2,2 ± 1,5
Aeróbico				
Pré	79,5 ± 5,4	1,9 ± 0,8	7,9 ± 2,0	12,3 ± 3,4
Pós	77,1 ± 4,7	2,4 ± 0,8	8,0 ± 2,1	10,4 ± 1,8
PAM, mmHg				
Controle				
Pré	92,3 ± 4,3	1,0 ± 0,5	4,1 ± 0,8	7,2 ± 1,7
Pós	92,4 ± 2,3	1,0 ± 1,0	4,6 ± 1,1	7,6 ± 1,8
Respiratório				
Pré	96,1 ± 5,1	0,6 ± 0,6	4,5 ± 1,1	6,5 ± 1,5
Pós	91,8 ± 3,3	-0,7 ± 1,4	2,0 ± 1,6	2,5 ± 1,7
Aeróbico				
Pré	100,0 ± 6,6	1,3 ± 0,8	7,0 ± 2,2	12,1 ± 4,0
Pós	99,9 ± 6,2	2,1 ± 0,7	7,2 ± 2,7	10,5 ± 2,6
DC, L/min				
Controle				
Pré	5,8 ± 0,2	-0,1 ± 0,1	-0,4 ± 0,1	-0,4 ± 0,1
Pós	5,8 ± 0,5	0,0 ± 0,0	-0,3 ± 0,1	-0,2 ± 0,2
Respiratório				
Pré	5,2 ± 0,4	0,0 ± 0,1	-0,2 ± 0,1	-0,2 ± 0,1
Pós	5,4 ± 0,3	0,0 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2
Aeróbico				
Pré	5,3 ± 0,6	-0,1 ± 0,1	-0,5 ± 0,1	-0,6 ± 0,2
Pós	5,5 ± 0,5	-0,1 ± 0,1	-0,6 ± 0,2	-0,5 ± 0,2

FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; DC= débito cardíaco. Valores apresentados em média±erro padrão.

As respostas dos parâmetros respiratórios, frequência respiratória, PetCO₂ e SpO₂, durante a hipercapnia não foram alteradas pelos treinamentos respiratório e aeróbico. O grupo controle também não apresentou diferenças nessas respostas. Conforme esperado, os valores de PetCO₂ foram elevados durante a manobra. Entretanto, eles não foram diferentes entre as fases pré e pós treinamentos respiratório e aeróbico ou acompanhamento clínico (Tabela 11).

Tabela 11. Resposta (delta absoluto) dos parâmetros respiratórios à hipercapnia em pacientes com insuficiência cardíaca não treinados (controle) e submetidos ao treinamento respiratório e treinamento aeróbico.

	Basal	1'	2'	3'
<i>f</i>, rpm				
<i>Controle</i>				
Pré	17 ± 1	1 ± 1	4 ± 1	4 ± 1
Pós	16 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	4 ± 2
<i>Respiratório</i>				
Pré	18 ± 2	0 ± 0	2 ± 1	3 ± 1
Pós	15 ± 2	1 ± 2	4 ± 2	5 ± 2
<i>Aeróbico</i>				
Pré	17 ± 2	0 ± 1	3 ± 2	6 ± 3
Pós	16 ± 2	0 ± 0	3 ± 1	6 ± 1
PetCO₂, mmHg				
<i>Controle</i>				
Pré	37,9 ± 1,8	15,9 ± 4,4	16,8 ± 4,7	18,2 ± 1,4
Pós	39,6 ± 1,8	14,1 ± 2,1	14,6 ± 2,2	15,3 ± 2,3
<i>Respiratório</i>				
Pré	39,6 ± 1,5	15,2 ± 1,0	15,7 ± 1,0	16,2 ± 1,1
Pós	36,8 ± 1,1	14,9 ± 0,7	16,0 ± 0,6	16,8 ± 0,5
<i>Aeróbico</i>				
Pré	36,5 ± 1,3	16,7 ± 1,0	17,6 ± 1,2	18,3 ± 1,4
Pós	37,9 ± 0,8	15,2 ± 0,7	16,3 ± 0,8	17,2 ± 0,9
SpO₂, %				
<i>Controle</i>				
Pré	96,6 ± 0,4	1,6 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,4
Pós	97,0 ± 0,5	1,5 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,5
<i>Respiratório</i>				
Pré	96,2 ± 0,5	1,7 ± 0,7	2,9 ± 0,5	3,2 ± 0,4
Pós	96,4 ± 0,6	2,0 ± 0,4	3,0 ± 0,4	2,6 ± 0,6
<i>Aeróbico</i>				
Pré	96,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4	2,4 ± 0,5	2,6 ± 0,4

Pós	$96,8 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$
-----	----------------	---------------	---------------	---------------

f = frequência respiratória; $P_{et}CO_2$ = pressão expirada final de dióxido de carbono; SpO_2 = saturação periférica de oxigênio. Valores apresentados em média±erro padrão.

5.1 Efeitos dos treinamentos no controle neurovascular

O presente estudo confirma que o exercício aeróbico é uma conduta importante para reduzir a atividade nervosa simpática em pacientes com IC. Desde o estudo clássico de Roveda e colaboradores (2003), tem sido consistentemente demonstrado que essa modalidade de exercício, independentemente do sexo e idade, reduz a atividade nervosa simpática muscular em pacientes com IC.^{70, 107, 108} O presente estudo também indica que o treinamento respiratório reduz a atividade nervosa simpática muscular nesse conjunto de pacientes. Um estudo prévio já havia demonstrado esse resultado em pacientes com IC e fraqueza muscular inspiratória.⁷⁸ De fato, os benefícios do treinamento respiratório são mais expressivos em pacientes com fraqueza muscular inspiratória. Em uma subanálise dos nossos dados, verificamos que os pacientes com fraqueza muscular inspiratória apresentaram redução de 22% da atividade nervosa simpática muscular versus 9% daqueles com força muscular inspiratória preservada (dados não apresentados). Esses achados nos levam a propor que a melhora na atividade nervosa simpática muscular provocada pelo treinamento respiratório depende do *status* muscular.

O achado surpreendente do presente estudo foi o fato da associação do treinamento muscular respiratório ao treinamento aeróbico não provocar um efeito adicional na redução da atividade nervosa simpática muscular. Nós não temos uma explicação definitiva para esse achado. Entretanto, é possível especular que o grupo treinamento combinado, apesar da randomização, não tinha nenhum paciente de etiologia hipertensiva. Em um estudo recente, ficou evidenciado que pacientes com IC de etiologia hipertensiva são os que apresentam maiores benefícios neurovasculares com o treinamento aeróbico.¹⁰⁹ Outra possível explicação é que os pacientes do grupo combinado não seguiram o treinamento respiratório domiciliar conforme orientado. Esse é um argumento questionável, na medida em que houve aumento na PI Máx nos pacientes desse grupo. Finalmente, pode existir um limite para os benefícios neurovasculares alcançados pelo treinamento físico na IC. Um estudo prévio em que o treinamento aeróbico em pacientes com IC diminuiu a atividade nervosa simpática para níveis próximos daqueles dos indivíduos saudáveis, presumidamente um efeito máximo, dá suporte a esse pensamento.⁷⁰ Entretanto, esses achados foram obtidos em pacientes

sem tratamento otimizado com beta-bloqueador, numa era em que essa medicação não era mandatória no tratamento da IC. Apesar do tratamento com carvedilol *per se* diminuir a atividade nervosa simpática muscular, o treinamento físico provoca redução adicional nesse parâmetro em pacientes tratados com carvedilol.^{71, 110} Não se conhece, entretanto, a contribuição relativa de cada uma dessas intervenções. Além disso, é desconhecido se as mudanças nesse controle neurovascular são suficientes para atingir níveis normais. Assim, a idéia do efeito máximo do treinamento aeróbico no controle neurovascular pode ser questionada.

Outro resultado interessante do nosso estudo é o aumento do fluxo sanguíneo muscular em repouso após os três tipos de treinamentos. Como o fluxo sanguíneo muscular depende do equilíbrio de forças vasodilatadoras e vasoconstritoras, é coerente sugerir que os modelos de treinamento aqui utilizados reduziram a atividade nervosa simpática muscular e/ou melhoraram a função endotelial. Conforme demonstrado, os modelos de treinamento utilizados nesse estudo provocaram redução na atividade nervosa simpática muscular. Melhora na função endotelial é um fenômeno universalmente aceito. Essa modificação vascular tem sido descrita em diferentes leitos vasculares. O exercício aeróbico aumenta a resposta vascular endotélio-dependente na musculatura esquelética e na circulação da artéria coronária.¹¹¹⁻¹¹⁴ O efeito do treinamento respiratório na função endotelial é pouco conhecido. Estudo prévio não demonstrou alterações na função endotelial após um período de 12 semanas de treinamento respiratório.¹¹⁵ O efeito pode estar relacionado ao tempo do treino.

5.2 Efeitos dos treinamentos na capacidade funcional

Há evidências de que o aumento no fluxo sanguíneo muscular, associado à melhora do controle neurohumoral, contribui para a melhora da miopatia esquelética em pacientes com IC, o que, por sua vez, tem um papel determinante na tolerância ao exercício nesse conjunto de pacientes.^{11, 69} No presente estudo observou-se um aumento no VO₂ pico e na carga pico com os treinamentos aeróbico e combinado, o que confirma a melhora na capacidade funcional em pacientes com disfunção ventricular esquerda. Além disso, os nossos resultados mostram que esse aumento na tolerância ao esforço foi mais expressivo no grupo submetido ao treinamento aeróbico que no grupo submetido ao treinamento respiratório. De certa forma, essa resposta poderia ser antecipada, uma

vez que há relação entre o ganho de capacidade funcional e a massa muscular envolvida no treinamento físico.^{116, 117} Em relação ao treinamento respiratório associado ao treinamento aeróbico, os nossos resultados estão alinhados com um estudo multicêntrico recente que não mostrou benefícios adicionais na capacidade funcional com essa combinação de treinamento quando comparada ao treinamento convencional em pacientes com IC.⁸⁴

5.3 Efeitos dos treinamentos na força muscular respiratória

O ganho de força muscular inspiratória parece depender da especificidade do treinamento. No presente estudo, melhora na PI Máx foi observada apenas nos grupos submetidos ao treinamento respiratório. Conforme descrito em estudos prévios, o treinamento aeróbico não influencia a força muscular respiratória em repouso, apesar de contribuir para a melhora da performance muscular inspiratória durante o exercício submáximo.¹¹⁸

Vale ressaltar que, além dos benefícios obtidos com o treinamento aeróbico nos parâmetros neurohumorais e funcionais, a combinação com o treinamento respiratório se sobrepõe ao proporcionar ganho na força muscular inspiratória.

5.4 Efeitos dos treinamentos na função cardíaca, parâmetros sanguíneos e qualidade de vida

Os diferentes modelos de exercício não modificaram a função cardíaca e os níveis de BNP. Esse resultado não surpreende, na verdade ele já era esperado. A literatura mostra que as adaptações geradas pelo treinamento físico na IC ocorrem principalmente em nível periférico.^{11, 119} As adaptações em nível cardíaco são menos consistentes. Há relatos de alterações na função sistólica em estudos experimentais. Rolin e colaboradores (2007) demonstraram que o treinamento físico aumenta a expressão de SERCA ATPase e diminui a expressão do trocador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$, com aumento no transiente de Ca^{2+} , no miócito cardíaco, em camundongos com IC induzida.¹²⁰ Já em pacientes com IC essa resposta é controversa. Erbs e colaboradores (2003) descreveram aumento no volume sistólico em repouso e no pico do exercício, com leve redução na cardiomegalia, em pacientes com IC classe funcional III (NYHA).¹²¹ Em nosso

laboratório, como em outros, nós não temos encontrado alteração na fração de ejeção em repouso, em pacientes com insuficiência cardíaca treinados.^{19, 122}

A melhora da qualidade de vida observada nos pacientes submetidos aos diferentes modelos de exercício pode estar, então, associada ao conjunto de benefícios periféricos obtidos com os treinamentos físicos. A redução da atividade nervosa simpática muscular e a melhora do fluxo sanguíneo muscular resultam na melhora da miopatia esquelética. Isso, associado ao aumento da força muscular respiratória resulta na melhora da tolerância aos esforços e redução da dispnéia e, conseqüentemente, na qualidade de vida dos pacientes com IC.

5.5 Efeitos do treinamento no controle quimiorreflexo

Estudos prévios mostram que a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais causam aumento na atividade nervosa simpática muscular e no fluxo sanguíneo muscular.^{123, 124} Em pacientes com IC essa resposta está alterada. Essas manobras fisiológicas causam um aumento exagerado na atividade nervosa simpática muscular e uma vasconstrição muscular.^{41, 43}

Em animais de experimentação, o treinamento aeróbico normaliza o controle quimiorreflexo periférico da atividade nervosa simpática. Após um período de treinamento em animais com IC induzida, as repostas exacerbadas de atividade nervosa simpática renal durante exposição à hipóxia são revertidas ao nível dos animais controles saudáveis.⁷³ O nosso estudo amplia esse conhecimento a humanos. O treinamento aeróbico reduz a resposta reflexa de atividade nervosa simpática muscular durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos. O treinamento respiratório, por sua vez, reduz a atividade nervosa simpática muscular durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e também dos centrais.

Os mecanismos envolvidos na melhora do controle quimiorreflexo periférico após o treinamento físico aeróbico ou respiratório estão fora do escopo do presente estudo. Entretanto, há alguns candidatos com potencial para explicar essa adaptação. Primeiro, uma melhora no controle barorreflexo. O controle barorreflexo exerce uma ação inibitória no controle quimiorreflexo. Portanto, um aumento no controle barorreflexo, descrita em animais e humanos com IC treinados, é uma fonte importante de melhora no controle quimiorreflexo.^{72, 125} Segundo, alterações no ambiente carotídeo. Para alguns, a

diminuição na expressão dos receptores de angiotensina II e um aumento na biodisponibilidade de óxido nítrico no seio carotídeo após o treinamento físico contribuem para um melhor funcionamento dos quimiorreceptores carotídeos.⁷³ Terceiro, uma melhora no padrão de sono. Episódios prolongados e frequentes de apneia/hipopneia durante o sono provocam dessaturação da hemoglobina, substrato importante de ativação dos quimiorreceptores periféricos. Estudo do nosso grupo mostrou que o treinamento físico diminui os episódios de apneia/hipopneia durante o sono e melhora significativamente a dessaturação da oxihemoglobina em pacientes com IC portadores de distúrbio respiratório do sono.¹²⁶ Essa melhora no padrão do sono diminui a estimulação dos quimiorreceptores, o que contribui para uma normalização na sua sensibilidade. Quarto, uma melhora na condição muscular respiratória, com otimização da ventilação pulmonar. Essa resposta contribui para o ajuste nas concentrações sanguíneas de O₂ e CO₂, cujo resultado é uma menor ativação dos quimiorreceptores. Finalmente, uma melhora na força muscular respiratória com redução na liberação de metabólitos pelos músculos respiratórios. Essa resposta diminui a estimulação dos quimiorreceptores.

Nos últimos anos, muitos conhecimentos foram alcançados a respeito da resposta vascular durante a estimulação dos quimiorreceptores. Alguns investigadores descreveram que a exposição à hipóxia provoca aumento no fluxo sanguíneo muscular e que essa resposta se deve à função endotelial.⁴² Em pacientes com IC, essa resposta vascular é paradoxalmente expressada em vasoconstrição.⁴¹ Esse comportamento vascular em pacientes com IC é explicado, em parte, por um aumento exacerbado no fluxo simpático e, em parte, por uma disfunção endotelial.⁴³ Com esses conhecimentos em mente, alguém poderia levantar a hipótese de que uma intervenção que melhorasse a função endotelial e reduzisse a atividade nervosa simpática muscular poderia reverter essa alteração reflexa vascular na IC. Os nossos dados parecem confirmar essa hipótese. O treinamento aeróbico diminuiu a atividade nervosa simpática muscular e tendeu a aumentar o fluxo sanguíneo muscular durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos.

Nenhuma das intervenções modificou a resposta ventilatória durante a hipóxia. Em estudo prévio, não foi verificada diferença significativa entre pacientes com IC e indivíduos saudáveis.⁴¹ Portanto, não seria mesmo esperado que o treinamento aeróbico

e o treinamento respiratório provocassem mudanças no controle quimiorreflexo que regula a ventilação pulmonar em pacientes com IC.

Outro resultado de interesse do nosso estudo foi a tendência de redução da ventilação pulmonar durante a ativação dos quimiorreceptores centrais nos pacientes submetidos a treinamento muscular respiratório. Ao contrário dos grupos controle e treinamento aeróbico que apresentaram aumento na sensibilidade quimiorreflexa central da ventilação pulmonar (16% e 22%, respectivamente, dados não apresentados), os pacientes submetidos ao treinamento respiratório tiveram redução de 25% nesse controle autonômico. Conforme antecipado, um aumento na força muscular respiratória pode otimizar a performance dos músculos respiratórios, contribuindo para o ajuste nas concentrações sanguíneas de O_2 e CO_2 , gerando assim uma menor ativação dos quimiorreceptores. Apesar do treinamento respiratório envolver o controle voluntário da respiração, de origem cortical, e a ventilação automática ter origem bulbar, há evidência de integração entre essas vias.^{127, 128} Isso pode sugerir que essas adaptações estejam incluídas na gênese da melhora do controle quimiorreflexo.

5.6 Limitações do Estudo

Nós reconhecemos limitações em nosso estudo. A ausência de pacientes com IC de etiologia hipertensiva no grupo treinamento combinado pode limitar a interpretação os efeitos desse tipo de treinamento na atividade nervosa simpática muscular e no fluxo sanguíneo muscular.

É pouco provável que a ausência de um grupo placebo do treinamento respiratório seja um problema em nosso estudo. Estudos anteriores demonstraram que não há efeito placebo nesse tipo de treinamento.¹²⁹ Além disso, um grupo controle não treinado foi incluído no delineamento experimental.

Optamos por não considerar a força muscular inspiratória (PI Máx) como critério de inclusão. Entretanto, análises adicionais mostraram que podem ocorrer respostas neurovasculares diferenciadas em pacientes com fraqueza muscular inspiratória e sem fraqueza muscular. Esse é um tópico interessante para futuras investigações.

Estudo recente do nosso laboratório mostrou que o distúrbio respiratório do sono pode influenciar o controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e

do fluxo sanguíneo muscular.⁹⁵ Esse aspecto não foi controlado no presente estudo. Essa decisão pode ter limitado a nossa interpretação e o alcance dos nossos resultados.

Por fim, reconhecemos que o número de pacientes em alguns experimentos pode ter sido insuficiente, o que nos direciona à continuidade desse estudo com um número mais elevado de pacientes.

5.7 Implicações Clínicas

A atividade nervosa simpática muscular, o fluxo sanguíneo muscular e a força muscular respiratória são marcadores de mau prognóstico em pacientes com IC.^{15, 58} Além de serem preditores independentes de mortalidade, esses marcadores contribuem para a intolerância aos esforços, dispnéia e, conseqüentemente, limitação à qualidade de vida em pacientes com disfunção ventricular sistólica. Assim, condutas que melhorem esses parâmetros ganham relevância no tratamento da IC. O nosso estudo mostra que tanto o treinamento aeróbico quanto o treinamento respiratório reduzem a atividade nervosa simpática muscular e aumentam o fluxo sanguíneo muscular. Embora a combinação de ambos não tenha um efeito aditivo nesses parâmetros fisiológicos, ela melhora a força muscular inspiratória. Esses achados qualificam o treinamento combinado como uma excelente opção terapêutica, principalmente, para os pacientes que apresentam força muscular respiratória diminuída.

A melhora no controle quimiorreflexo contribui para uma diminuição na atividade nervosa simpática, o que confere ao exercício um papel relevante no tratamento de pacientes com IC. A sensibilidade quimiorreflexa está relacionada ao mau prognóstico dos pacientes com IC.^{22, 28} E, como já antecipado, a atividade nervosa simpática muscular é um preditor independente em pacientes com IC crônica.¹⁵

6 Conclusão

O treinamento aeróbico diminui a atividade nervosa simpática muscular em pacientes com IC. Essa resposta também é provocada pelo treinamento respiratório. O treinamento respiratório associado ao treinamento aeróbico não tem efeito adicional no controle atividade nervosa simpática muscular.

Os treinamentos aeróbico, respiratório e combinado melhoram o fluxo sanguíneo muscular.

A melhora na força muscular respiratória está associada ao treinamento muscular respiratório.

Os treinamentos aeróbico e respiratório parecem melhorar o controle quimiorreflexo periférico da atividade nervosa simpática muscular em pacientes com IC.

Anexo A. Resposta (delta absoluto) dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado nos parâmetros hemodinâmicos e neurovasculares de pacientes com insuficiência cardíaca

	Controle (n=10)	Respiratório (n=11)	Aeróbico (n=9)	Combinado (n=9)	<i>P</i>
<i>Parâmetros Hemodinâmicos</i>					
FC, bpm	-3±2	-2±2	-3±2	-3±3	0,96
PAS, mmHg	2,5±2,5	3,0±3,8	-5,0±7,1	13,1±6,3	0,13
PAD, mmHg	1,5±2,0	-1,5±2,8	-4,9±2,8	4,4±2,5	0,09
PAM, mmHg	1,2±2,4	-1,0±3,5	-4,1±2,6	7,5±3,4	0,08
DC, L/min	0,3±0,2	0,3±0,2	0,0±0,3	0,4±0,4	0,27
<i>Parâmetros Neurovasculares</i>					
ANSM, disparos/min	2±2	-7±3	-11±3*	-13±4*	0,008
ANSM, disparos/100bpm	7±4	-10±5*	-15±6*	-15±5*	0,005
FSM, mL/min/100mL_tec	-0,31±0,20	0,27±0,08*	0,27±0,12*	0,24±0,07*	0,01
CV, u.a.	-0,41±0,25	0,27±0,09*	0,37±0,16*	0,23±0,11	0,008

FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; DC= débito cardíaco; FSM= fluxo sanguíneo muscular, CV= condutância vascular; ANSM= atividade nervosa simpática muscular. Valores apresentados em média ± erro padrão. * vs Controle ($P \leq 0,05$)

Anexo B. Resposta (delta absoluto) dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado na capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca

	Controle (n=10)	Respiratório (n=11)	Aeróbico (n=9)	Combinado (n=9)	<i>P</i>
VO₂ Pico, mL/Kg/min	0,6±0,5	1,9±0,5	3,1±0,6*	3,6±1,0*	0,0007
% VO₂ predito no LA	0,6±3,0	0,6±2,5	6,3±2,1	4,2±2,2	0,29
Carga Pico, Watts	6±2	12±3	34±8*#	28±6*	0,002
<i>OUES</i>	-41±59	78±42	184±76	21±72	0,09
VE/VCO₂ slope	1,3±3,9	0,9±1,2	-2,3±1,5	-2,1±1,0	0,57
Pulso de O₂, mL/Kg/min/bpm	0,5±0,6	0,6±0,3	1,8±0,6	1,5±0,7	0,40

VO₂= consumo de oxigênio; LA= limiar anaeróbico; *OUES*= *Oxygen Uptake Efficiency Slope*; VE/VCO₂ slope= relação entre a ventilação pulmonar e a produção de CO₂. * vs Controle ($P \leq 0,05$); # vs Respiratório ($P \leq 0,05$)

Anexo C. Resposta (delta absoluto) dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado na função cardíaca, parâmetros sanguíneos e qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca

	Controle (n=10)	Respiratório (n=11)	Aeróbico (n=9)	Combinado (n=9)	P
<i>Função Cardíaca</i>					
FEVE, %	1,6±2,8	0,3±1,8	1,2±2,2	0±1,5	0,94
DDVE, mm	1,1±1,4	-0,5±1,0	5,5±9,5	9,3±7,1	0,59
DSVE, mm	1,0±1,8	-1,0±1,0	9,2±8,7	7,7±6,8	0,43
<i>Parâmetros Sanguíneos</i>					
BNP, pg/mL	58±60	-20±36	10±53	3±58	0,72
<i>Qualidade de Vida</i>					
QQV, u.a.	4±1	-19±4*	-22±4*	-10±4*	0,0001

FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; BNP= peptídeo natriurético; QQV= questionário de qualidade de vida. Valores apresentados em média ± erro padrão. *vs Controle ($P \leq 0,05$)

Anexo D. Resposta (delta absoluto) dos treinamentos respiratório, aeróbico e combinado nos parâmetros respiratórios de pacientes com insuficiência cardíaca

	Controle	Respiratório	Aeróbico	Combinado	<i>P</i>
	(n=10)	(n=11)	(n=9)	(n=9)	
PI Máx, cmH₂O	-2±2	20±3*§	3±1	18±3*§	0,00006
PI Máx, % predito	1±2	22±4 *§	2±1	20±4 *§	0,0001
PE Máx, cmH₂O	-1±4	3±3	3±4	3±7	0,91
PE Máx, % predito	1±4	3±4	3±4	2±6	0,92
Pes Tw, cmH₂O	0,6±1,8	0,4±5,7	0,2±3,8	-1,0±6,9	0,99
Pgas Tw, cmH₂O	-2,0±1,3	7,5±4,7	-0,3±4,3	2,0±2,2	0,35
Pdi Tw, cmH₂O	-1,3±1,2	7,8±3,2	-0,1±6,9	1,0±8,1	0,57
Pes Sniff, cmH₂O	-3,2±12,3	2,7±6,5	15,7±16,1	-6,4±11,9	0,33
Pgas Sniff, cmH₂O	-10,7±12,7	0,7±3,6	9,2±3,8	3,6±3,9	0,23
Pdi Sniff, cmH₂O	-13,9±16,5	3,7±6,7	24,9±18,4	-2,9±14,6	0,19
V_E, L/mim	-0,8±0,6	-0,6±0,8	0,0±0,4	0,9±0,7	0,33

PI Máx= pressão inspiratória máxima; PE Máx= pressão expiratória máxima; Pes= pressão esofágica; Pga= pressão gástrica; Pdi= pressão transdiafragmática; Tw= *Twitch*; V_E= ventilação pulmonar. Valores apresentados em média ± erro padrão. *vs Controle ($P \leq 0,05$); § vs Aeróbico ($P \leq 0,05$)

7 Referências Bibliográficas

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327.
2. Ponikowski P, Vahanian A, Alfieri O et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37:2129-200.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-322.
4. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:3-70.
5. Ministério da Saúde. Datasus: morbidade 2015, capítulo CID-10-Doenças do aparelho circulatório-Brasil. Brasília-DF. 2008 [Acesso em: 15 dez 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>
6. Ministério da Saúde. Datasus: mortalidade 2014, capítulo CID-10-Doenças do aparelho circulatório-Brasil. Brasília – DF. 2008 [Acesso em: 15 dez 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
7. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28-e292.
8. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104:433-42.
9. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1092-102.
10. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107:1210-25.
11. Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308:H792-802.
12. Tomita Y, Kasai T, Kisaka T et al. Altered breathing syndrome in heart failure: newer insights and treatment options. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12:158-65.
13. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation*. 1999;100:2418-24.

14. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:72A-84A.
15. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009;135:302-7.
16. Negrao CE, Santos AC, Rondon MU et al. Muscle sympathetic nerve activity in patients with Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2009;137:252-9.
17. Zucker IH, Wang W. Modulation of baroreflex and baroreceptor function in experimental heart failure. *Basic Res Cardiol*. 1991;86 Suppl 3:133-48.
18. Modesti PA, Polidori G, Bertolozzi I, Vanni S, Cecioni I. Impairment of cardiopulmonary receptor sensitivity in the early phase of heart failure. *Heart*. 2004;90:30-6.
19. Antunes-Correa LM, Nobre TS, Groehs RV et al. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307:H1655-66.
20. Giannoni A, Emdin M, Poletti R et al. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114:489-97.
21. Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJ et al. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation*. 1999;100:262-7.
22. Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, Iudice G, Francis DP, Barsotti A, Piepoli M, Passino C. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1975-80.
23. West JB. Controle da Ventilação in *Fisiologia Respiratória*. 6a ed. São Paulo: Manole; 2002.
24. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes-physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003;177:377-84.
25. Aires MM. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais in *Fisiologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
26. Niewinski P. Pathophysiology and potential clinical applications for testing of peripheral chemosensitivity in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11:126-33.
27. Lobo DML. Controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática e do fluxo sanguíneo muscular em pacientes com insuficiência cardíaca e distúrbio

- respiratório do sono. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016 [Acesso em 15 dez 2016]. Disponível em http://www.incor.usp.br/sites/incor2013/docs/egressos-teses/2016/DENISE_MOREIRA_LIMA_LOBO.pdf
28. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104:544-9.
 29. Tankersley C, Kleeberger S, Russ B et al. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *J Appl Physiol (1985)*. 1996;81:716-23.
 30. Li YL, Xia XH, Zheng H et al. Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits. *Cardiovasc Res*. 2006;71:129-38.
 31. Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Enhanced activity of carotid body chemoreceptors in rabbits with heart failure: role of nitric oxide. *J Appl Physiol (1985)*. 1999;86:1273-82.
 32. Schultz HD, Marcus NJ, Del Rio R. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:356-62.
 33. Schultz HD, Li YL. Carotid body function in heart failure. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;157:171-85.
 34. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol*. 2012;2:141-219.
 35. Smith CA, Forster HV, Blain GM, Dempsey JA. An interdependent model of central/peripheral chemoreception: evidence and implications for ventilatory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;173:288-97.
 36. Schultz HD, Sun SY. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000;5:45-56.
 37. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation*. 1997;96:2586-94.
 38. Despas F, Lambert E, Vaccaro A et al. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *J Hypertens*. 2012;30:753-60.
 39. Chua TP, Ponikowski PP, Harrington D et al. Contribution of peripheral chemoreceptors to ventilation and the effects of their suppression on exercise tolerance in chronic heart failure. *Heart*. 1996;76:483-9.

-
40. Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K et al. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J*. 1997;18:480-6.
 41. Di Vanna A, Braga AM, Laterza MC et al. Blunted muscle vasodilatation during chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H846-52.
 42. Dinunno FA. Skeletal muscle vasodilation during systemic hypoxia in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2015:jap 00256 2015.
 43. Nazare Nunes Alves MJ, dos Santos MR, Nobre TS et al. Mechanisms of blunted muscle vasodilation during peripheral chemoreceptor stimulation in heart failure patients. *Hypertension*. 2012;60:669-76.
 44. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M et al. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2000;140:e24.
 45. Olson TP, Johnson BD. Influence of cardiomegaly on disordered breathing during exercise in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:311-8.
 46. Agostoni P, Salvioni E, Debenedetti C et al. Relationship of resting hemoglobin concentration to peak oxygen uptake in heart failure patients. *Am J Hematol*. 2010;85:414-7.
 47. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med*. 1994;96:191-9.
 48. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R et al. Alveolar--capillary membrane gas conductance: a novel prognostic indicator in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23:467-76.
 49. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, et al. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J*. 1994;72:S36-9.
 50. Lunde PK, Sjaastad I, Schiotz Thorud HM, Sejersted OM. Skeletal muscle disorders in heart failure. *Acta Physiol Scand*. 2001;171:277-94.
 51. Drexler H, Riede U, Munzel T et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992;85:1751-9.
 52. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992;86:909-18.
 53. Stassijns G, Lysens R, Decramer M. Peripheral and respiratory muscles in chronic heart failure. *Eur Respir J*. 1996;9:2161-7.

-
54. van Hees HW, Li YP, Ottenheijm CA et al. Proteasome inhibition improves diaphragm function in congestive heart failure rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294:L1260-8.
 55. de Souza PA, Matheus SM, Castan EP et al. Morphological aspects of neuromuscular junctions and gene expression of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in skeletal muscle of rats with heart failure. *J Mol Histol*. 2011;42:557-65.
 56. Tikunov BA, Mancini D, Levine S. Changes in myofibrillar protein composition of human diaphragm elicited by congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28:2537-41.
 57. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6:95-101.
 58. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103:2153-8.
 59. Hughes PD, Polkey MI, Harrus ML et al. Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:529-34.
 60. Dayer MJ, Hopkinson NS, Ross ET et al. Does symptom-limited cycle exercise cause low frequency diaphragm fatigue in patients with heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2006;8:68-73.
 61. Carmo MM, Barbara C, Ferreira T et al. Diaphragmatic function in patients with chronic left ventricular failure. *Pathophysiology*. 2001;8:55-60.
 62. Dempsey JA, Romer L, Rodman J et al. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;151:242-50.
 63. Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *J Physiol*. 2001;537:277-89.
 64. St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol*. 2000;529 Pt 2:493-504.
 65. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1439-50.
 66. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N et al. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1899-905.

67. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F et al. Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98:1-33.
68. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation.* 1999;99:1173-82.
69. Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008;13:51-60.
70. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:854-60.
71. Fraga R, Franco FG, Roveda F et al. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:630-6.
72. Groehs RV, Toschi-Dias E, Antunes-Correa LM, **Trevizan PF** et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308:H1096-102.
73. Li YL, Ding Y, Agnew C, Schultz HD. Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105:782-90.
74. Marcus NJ, Pugge C, Mediratta J et al. Exercise training attenuates chemoreflex-mediated reductions of renal blood flow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309:H259-66.
75. Piepoli MF, Conraads V, Corra U et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:347-57.
76. Arena R, Pinkstaff S, Wheeler E et al. Neuromuscular electrical stimulation and inspiratory muscle training as potential adjunctive rehabilitation options for patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010;30:209-23.
77. Mancini DM, Henson D, La Manca J et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1995;91:320-9.
78. Mello PR, Guerra GM, Borile S et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012;32:255-61.

-
79. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1663-71.
 80. Witt JD, Guenette JA, Rupert JL et al. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol*. 2007;584:1019-28.
 81. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO et al. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J*. 2009;158:768 e1-7.
 82. Neto MG, Martinez BP, Conceicao CS et al. Combined Exercise and Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36:395-401.
 83. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A et al. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. *Int J Cardiol*. 2014 167:1967-72.
 84. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:574-82.
 85. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-70.
 86. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1585-90.
 87. Arena R, Myers J, Aslam SS et al. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003;124:720-7.
 88. Skinner JS, McLellan TM. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport*. 1980;51:234-48.
 89. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol (1985)*. 2004;97:1866-73.
 90. Fagius J, Wallin BG. Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. *Clin Auton Res*. 1993;3:201-5.

91. Negrao CE, Trombetta IC, Batalha LT et al. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H469-75.
92. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU et al. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H974-82.
93. Guelen I, Westerhof BE, Van Der Sar GL et al. Finometer, finger pressure measurements with the possibility to reconstruct brachial pressure. *Blood Press Monit*. 2003;8:27-30.
94. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 1989;67:2101-6.
95. Lobo DM, **Trevizan PF**, Toschi-Dias E et al. Sleep-Disordered Breathing Exacerbates Muscle Vasoconstriction and Sympathetic Neural Activation in Patients with Systolic Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016 Nov;9(11). pii: e003065
96. 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.
97. Caruso P, de Albuquerque AL, Santana PV et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol*. 2015;41:110-23.
98. Augusto RM, Albuquerque AL, Jaeger T et al. Stability and Agreement of a Microtransducer and an Air-Filled Balloon Esophageal Catheter in the Monitoring of Esophageal Pressure. *Respir Care*. 2017 62(2):215-221
99. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care*. 2005; 50(1):68-75
100. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:518-624.
101. Similowski T, Fleury B, Launois S et al. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol (1985)*. 1989;67:1311-8.
102. Luo YM, Hart N, Mustafa N et al. Effect of diaphragm fatigue on neural respiratory drive. *J Appl Physiol (1985)*. 2001;90:1691-9.
103. Hamnegard CH, Wragg S, Kyroussis D et al. Diaphragm fatigue following maximal ventilation in man. *Eur Respir J*. 1996;9:241-7.
104. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992;124:1017-25.
105. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D et al. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:39-44.
106. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD et al. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:489-96.
107. Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC et al. Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:822-9.
108. Antunes-Correa LM, Melo RC, Nobre TS et al. Impact of gender on benefits of exercise training on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:58-65.
109. Antunes-Correa LM, Ueno-Pardi LM, **Trevizan PF** et al. The influence of aetiology on the benefits of exercise training in patients with heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Dec 12. pii: 2047487316683530. [Epub ahead of print]
110. De Matos LD, Gardenghi G, Rondon MU et al. Impact of 6 months of therapy with carvedilol on muscle sympathetic nerve activity in heart failure patients. *J Card Fail*. 2004;10:496-502.
111. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2709-15.
112. Pearson MJ, Smart NA. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. *Int J Cardiol*. 016 Dec 28. pii: S0167-5273(16)32418-4. [Epub ahead of print]
113. Legallois D, Belin A, Nesterov SV et al. Cardiac rehabilitation improves coronary endothelial function in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy: A positron emission tomography study. *Eur J Prev Cardiol*. 23:129-36.
114. Gielen S, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training and endothelial dysfunction in coronary artery disease and chronic heart failure. From molecular biology to clinical benefits. *Minerva Cardioangiol*. 2002;50:95-106.
115. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD et al. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-

- brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28:99-106.
116. LeMaitre JP, Harris S, Hannan J et al. Maximum oxygen uptake corrected for skeletal muscle mass accurately predicts functional improvements following exercise training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:243-8.
117. Harrington D, Anker SD, Chua TP et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1758-64.
118. Vibarel N, Hayot M, Ledermann B et al. Effect of aerobic exercise training on inspiratory muscle performance and dyspnoea in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:745-51.
119. Arad M, Adler Y, Koren-Morag N et al. Exercise training in advanced heart failure patients: discordance between improved exercise tolerance and unchanged NT-proBNP levels. *Int J Cardiol*. 2008;126:114-9.
120. Rolim NP, Medeiros A, Rosa KT et al. Exercise training improves the net balance of cardiac Ca²⁺ handling protein expression in heart failure. *Physiol Genomics*. 2007;29:246-52.
121. Erbs S, Linke A, Gielen S et al. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:336-44.
122. Ellingsen O, Halle M, Conraads VM et al. High Intensity Interval Training in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2017 Jan 12. pii.116.022924. [Epub ahead of print].
123. Casey DP, Shepherd JR, Joyner MJ. Sex and vasodilator responses to hypoxia at rest and during exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 116:927-36.
124. Dinunno FA. Skeletal muscle vasodilation during systemic hypoxia in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 120:216-25.
125. Mousa TM, Liu D, Cornish KG, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;104:616-24.
126. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep*. 2009;32:637-47.
127. Dempsey JA, Sheel AW, St Croix CM, Morgan BJ. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2002;130:3-20.

128. Mitchell GS, Douse MA, Foley KT. Receptor interactions in modulating ventilatory activity. *Am J Physiol.* 1990;259:R911-20.
129. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:757-63.