Tatiana Satie Kawauchi

Efeitos de um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e de fortalecimento muscular periférico na capacidade respiratória, na capacidade funcional e na qualidade de vida de indivíduos com insuficiência cardíaca avançada

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

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profª Drª Naomi Kondo Nakagawa

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Kawauchi, Tatiana Satie

Efeitos de um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e de fortalecimento muscular periférico na capacidade respiratória, na capacidade funcional e na qualidade de vida de indivíduos com insuficiência cardíaca avançada / Tatiana Satie Kawauchi. -- São Paulo, 2015.

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

Orientadora: Naomi Kondo Nakagawa.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Reabilitação 3.Exercícios respiratórios
4.Treinamento de resistência 5.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-334/15

*"Live as if you were to die tomorrow.
Learn as if you were to live forever."*

Mahatma Gandhi

Dedicatória

*Dedico esta tese à Deus, que guiou meus
passos pelo caminho correto de desenvolvimento
pessoal e profissional permitindo-me chegar até
aqui.*

*À minha família: Yukiko e Masamitsu (in
memoriam), Laura, Gisele e Fábio Kawachi.
Vocês formam a base para a construção do meu
caráter.*

*Ao meu esposo Fernando Tetsuo Nebuya,
pelo amor, respeito e companheirismo,
ingredientes que tornam a trajetória da vida
muito mais emocionante.*

Agradecimentos

*À Profª Drª **Naomi Kondo Nakagawa**, por ter acreditado no meu potencial e pela oportunidade de desenvolver esse gratificante trabalho. Agradeço todos os ensinamentos e sua valiosa contribuição para o meu amadurecimento científico.*

*À Drª **Iracema Ioco Kikuchi Umeda**, ex-chefe, conselheira e grande amiga, sempre pronta para ajudar no que fosse preciso. Sou muito grata por todos esses anos de convivência e companheirismo.*

*Aos amigos de pós-graduação, **Juliana** A. Nascimento, **Geisa** Andrade, **Lays** M. Braga, **Tomas** S. Carvalho, **Daniela** Utiyama, **Michelle** Franchini, **Carolina** T. Yoshida, **Marina** L. Nicola, **Cristiane** M. Kazama, **Janaina** Maul e **Daniela** Goto pela parceria e apoio constantes, foi muito bom conviver e aprender com cada um de vocês. Juntos, formamos uma grande equipe!*

*Aos amigos e colegas do Setor de Estimulação Elétrica e Marcapasso do Instituto do Coração: **Prof. Dr. Roberto Costa**, **Drª Kátia Regina da Silva**, **Drª Elizabeth Crevelari**, **Dr. Caio Albertini**, **Dr. Roberto Márcio Oliveira Jr**, **Drª Regina Costa**, **Neide**, **Isabela**, **Giovanna**, **Lucas** e **Thiago** pela harmoniosa convivência, por todo aprendizado, apoio, compreensão e amizade.*

*Aos amigos da **Fisioterapia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**, por todo o apoio logístico e pela companhia diária. Agradeço especialmente aos amigos **Vanessa Marques**, **Gustavo Perondini** e **Drª Priscila Sperandio**.*

*Aos colegas do Serviço de **Fisioterapia do Instituto do Coração**, pelo aprendizado que tive nos anos em que fiz parte dessa brilhante equipe. Aos amigos **Cosme**, **Marta***

Matsumoto, Patrícia A. Oliva, Satiko S. Franco, Fátima K. Hayashi, Flávia B. Nerbass, Clarisse Hashizumi, Angela Inoue, Rafael Ianotti, Audrett Abdalla, Rogério Serafim, Silvia Gaspar e Vera Coimbra.

*Ao Padre **Anísio Baldessin**, que esteve presente em momentos importantes da minha vida, pela amizade e apoio em toda a minha trajetória.*

*Ao Prof. Dr. **Luiz Carlos Marques Vanderlei**, professor que foi um exemplo de profissional com quem tive o grande privilégio de dar meus primeiros passos na iniciação científica, sempre ao lado da amiga-irmã **Karina Tavares Weber**, com quem compartilhei tantas viagens, tantos sonhos, tantos projetos. Meu eterno carinho a vocês.*

*À família **Nebuya** que me acolheu como mais um membro da família, me compreendendo e apoiando constantemente.*

*À família **Hirayama** (Harumi, Oscar, Fábio, Sussumo e Juliana), vocês são amigos por quem tenho um carinho muito grande e que marcaram a minha vida como exemplo de coletividade e amor. Agradeço a amizade e o carinho.*

*À amiga **Pilar**, sua garra, amor ao trabalho e carinho pelo próximo te fazem um ser especial, de muita luz. Com você aprendi a enxergar a vida de uma forma diferente, mais amorosa e feliz. Levarei seus ensinamentos sempre comigo. Aos profissionais Cleusa, Fátima e Wilson pelo suporte e aconselhamento.*

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação e à Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) pela assistência prestada no desenvolvimento deste trabalho.

*Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial os serviços de **Disfunção Ventricular e Transplante** (Dr. João M. Rossi, Dr^a Carolina Casadei, Dr. Reginaldo Cipullo, Dr. Marco Aurélio, Monica, Sonia e Alfonso); **Eletrofisiologia e Holter** (Dr. Dalmo Moreira e Eliana), **Biologia Molecular** (Prof. Dr. Mário Hirata, Thiago Hirata, Gisele, Paula, Cristina, Jéssica e Adriana), **Análises Clínicas** (Fernanda e Sara) e **Laboratório de Epidemiologia e Estatística** (Fábio), pela parceria e colaboração.*

*Aos pesquisadores: Dr^a Mariângela Macchione, Dr^a Regiani C. Oliveira, Dr^a Kelly Yoshizaki, Luís Fernando Amato, Tiana L. Moreira e todos os colegas e colaboradores do **Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental (LIM 5)** e **Laboratório de Ciências da Reabilitação (LIM 34) da FMUSP**, pela colaboração e disponibilidade do espaço para a realização deste trabalho. À Prof^a Dr^a Carmen S. André, pela análise estatística realizada neste trabalho.*

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro ao processo 2013/13598-1, sob responsabilidade da Prof^a Dr^a Naomi Kondo Nakagawa.

*Aos **pacientes** que participaram ativamente e acreditaram no propósito desse estudo. Foi um grande aprendizado pessoal conhecer um pouco da história de cada um de vocês. Agradeço o tempo despendido, a confiança e o respeito.*

Normatização 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

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução	2
1.1. Insuficiência Cardíaca.....	2
1.2. Alterações musculares periféricas na IC.....	3
1.3. Alterações do sistema respiratório na IC	4
1.4. Capacidade funcional e exercício na IC.....	5
2. Objetivos	10
3. Metodologia.....	12
3.1. Programa de treinamento combinado.....	12
3.1.1 Treinamento Muscular Inspiratório	13
3.1.2 Fortalecimento Muscular Periférico	14
3.2. Avaliações	15
3.2.1 Questionário geral e avaliações	15
3.2.2 Exame Físico	15
3.2.3 Questionário Internacional de Atividade Física	16
3.2.4 Peptídeo natriurético do tipo B	16
3.2.5 Prova de função pulmonar	17
3.2.6 Transporte mucociliar	18
3.2.7. Coleta do EBC	19
3.2.8 Análise do pH do EBC.....	19
3.2.9 Pressões respiratórias máximas	20
3.2.10 Teste de 1RM.....	21
3.2.11 Dinamometria	22

3.2.12 Capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos ...	24
3.2.13 Avaliação eletrocardiográfica por meio do Holter	25
3.2.14 Questionário de qualidade de vida Short Form 36	25
3.2.15 Questionário de qualidade de vida de Minnesota	26
3.2.16 Classificação Funcional pela NYHA	26
3.3 Análise Estatística	27
4. Resultados	29
4.1. Caracterização da população	29
4.2. Avaliação de função pulmonar, de transporte mucociliar, de acidificação das vias aéreas e de força muscular respiratória	32
4.3. Avaliação de força muscular periférica e de capacidade funcional.....	38
4.4. Avaliação eletrocardiográfica pelo Holter.....	44
4.5. Avaliação da qualidade de vida e da classe funcional	47
5. Discussão.....	50
6. Conclusão	59
7. Anexos	61
Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP	61
Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	62
Anexo C. Questionário Geral e Avaliações	66
Anexo D. Questionário Internacional de Atividade Física.....	69
Anexo E. Questionário de qualidade de vida SF36	75
Anexo F. Questionário de qualidade de vida de Minnesota	80
Anexo G. Classificação Funcional pela NYHA	81
8. Referências	83
Apêndice. Artigo submetido: Combined inspiratory and resistance training improves respiratory and resistance peripheral muscle strength and functional capacity in heart failure patients	

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

ANOVA	Análise de variância para medidas repetidas
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CF	Classe funcional
CVF	Capacidade vital forçada
CVF%	Capacidade vital forçada prevista
DC	Débito cardíaco
DCEI	Dispositivo cardíaco eletrônico implantado
EBC	Condensado do ar exalado (sigla em inglês)
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HF nu	Componente de alta frequência em unidade normatizada
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corpórea
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
LF nu	Componente de baixa frequência em unidade normatizada
LF/HF	Relação baixa frequência/alta frequência
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
N	Newton
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PEmáx	Pressão expiratória máxima
PEmáx%	Pressão expiratória máxima prevista
PFE	Pico de fluxo expiratório
PFE%	Pico de fluxo expiratório previsto
PImáx	Pressão inspiratória máxima

PI _{máx} %	Pressão inspiratória máxima prevista
pNN50	Porcentagem de intervalos R-R adjacentes maior que 50 ms
1 RM	Uma repetição máxima
rMSSD	Raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças da variabilidade de intervalos R–R normais adjacentes
SDNN	Desvio padrão dos intervalos R-R normais
SF 36	<i>Short form questionnaire of quality of life - 36</i>
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
STT	Teste de trânsito da sacarina (sigla em inglês)
TBI	Treinamento de baixa intensidade
TC6M	Teste de caminhada dos seis minutos
TMC	Transporte mucociliar
TMI	Treinamento de moderada intensidade
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ %	Volume expiratório forçado no primeiro segundo previsto
VEF ₁ /CVF	Relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/ capacidade vital forçada
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
%	Porcentagem
°C	Graus Celsius

Lista de tabelas

Tabela 1.	Características clínicas e demográficas dos pacientes com IC dos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) apresentados como valores médios ($\pm$ DP) ou valores absolutos (proporção)	30
Tabela 2.	Valores médios absolutos ($\pm$ DP) e preditos (%) de função pulmonar e valores médios ($\pm$ DP) de transporte mucociliar nasal e pH do condensado do ar exalado nos tempos basal e após 8-semanas dos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) analisados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	33
Tabela 3.	Valores absolutos de pressão inspiratória máxima (PIMáx) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	34
Tabela 4.	Valores previstos de pressão inspiratória máxima (Plmáx prevista) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	35
Tabela 5.	Valores absolutos de pressão expiratória máxima (PEMáx) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	36
Tabela 6.	Valores previstos de pressão expiratória máxima (PEmáx previsto) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	37

Tabela 7.	Valores absolutos de força periférica pelo teste de 1 RM para os membros superiores no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	38
Tabela 8.	Valores absolutos de força periférica pelo teste de 1 RM para os membros inferiores no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	40
Tabela 9.	Força periférica por dinamometria e capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	43
Tabela 10.	Valores médios ($\pm$ DP) da frequência cardíaca média, mínima e máxima e do complexo QRS analisados por meio do eletrocardiograma de 24 horas (Holter) nos tempos basal e após 8-semanas dos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI)	45
Tabela 11.	Valores médios ($\pm$ DP) dos intervalos R-R e variáveis do domínio do tempo (SDNN, rMSSD e pNN50) e variáveis do domínio da frequência (LF nu, HF nu e LF/HF) da variabilidade da frequência cardíaca analisados por meio do eletrocardiograma de 24 horas (Holter) nos tempos basal e após 8-semanas dos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI)	46
Tabela 12.	Qualidade de vida pelos questionários Short Form–36 (SF-36) e Minnesota no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	47
Tabela 13.	Mudanças de classificação funcional da NYHA de número de pacientes (proporção) dos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) ao longo do estudo avaliadas pelo teste de McNemar. *, $p = 0,031$ vs Basal	48

Lista de figuras

Figura 1.	Desenho esquemático do ensaio clínico mostrando os grupos (intervenções), os tempos de avaliação e as variáveis-desfecho do estudo	13
Figura 2.	Treinamento muscular inspiratório por meio de resistor de carga linear	14
Figura 3.	Exercícios de fortalecimento muscular periférico para os membros superiores: (A) flexores de cotovelo, (B) extensores de cotovelo, (C) flexores de ombro e (D) abdutores de ombro e para os membros inferiores: (E) flexores de joelho, (F) dorsiflexores/ flexores plantar, (G) extensores de quadril e (H) abdutores de quadril	15
Figura 4.	Paciente realizando prova de função pulmonar	17
Figura 5.	Teste de trânsito da sacarina: (A) deposição da sacarina e (B) cronometragem do tempo	18
Figura 6.	Aparelho modificado de coleta de EBC (a) bocal, (b) coletor de saliva, (c) conector em T com válvula unidirecional, (d) filtro de ar (Humid vent filter compact S, Louis Gibeck AB, Upplands-Väsby, Suécia), (e) tubo conector simples, (f) tubo coletor de condensado do ar exalado, (g) reservatório condensador e (h) válvula expiratória unidirecional (Com permissão: Nakagawa et al., 2011)	19
Figura 7.	Paciente realizando manovacuumetria	20
Figura 8.	Teste de 1 RM para força de membros superiores: (A) início do teste e (B) fim do teste	21
Figura 9.	Teste de 1 RM para força de membros inferiores: (A) início do teste e (B) fim do teste	22
Figura 10.	Dinamometria para avaliação da força de preensão palmar	23
Figura 11.	Dinamometria para avaliação de força de extensão de quadríceps: (A) posicionamento do dinamômetro (B) visor demonstrativo da força mensurada em Newtons	23
Figura 12.	Teste de caminhada dos seis minutos em corredor de 30 metros	24
Figura 13.	Fluxograma de eleição, de recrutamento, de aleatorização e de exclusão de pacientes do estudo de acordo com o CONSORT (Moher et al., 2010)	29
Figura 14.	Distribuição da população (proporção) de acordo com a prevalência de ritmo sinusal (Sinusal), de fibrilação atrial (FA) ou presença de dispositivo cardíaco eletrônico implantado (DCEI) nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI)	31

Figura 15.	Valores previstos de pressões inspiratórias máximas (PIMáx) nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) nos tempos do estudo avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	35
Figura 16.	Valores previstos de pressões expiratórias máximas (PEmáx) nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) nos tempos do estudo avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	37
Figura 17.	Força muscular periférica pelo teste de 1RM para os membros superiores nos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) nos tempos do estudo avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	39
Figura 18.	Força muscular periférica pelo teste de 1RM para os membros inferiores nos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) nos tempos do estudo avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	40
Figura 19.	Valores absolutos da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) nos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) no basal e após 8-semanas avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo	41

Kawauchi TS. *Efeitos de um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e fortalecimento muscular periférico na capacidade respiratória, na capacidade funcional e na qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca avançada* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome multissistêmica via final comum de diversas doenças cardíacas que cursa com redução da capacidade funcional e sintomas como fadiga muscular, dispneia e piora na qualidade de vida. Para melhorar a capacidade respiratória e funcional desses pacientes, estratégias voltadas ao fortalecimento muscular podem ser utilizadas, tais como o treinamento muscular inspiratório e o fortalecimento muscular periférico. **Objetivo:** Avaliar os efeitos de um programa de treinamento combinado muscular inspiratório e periférico de baixa intensidade (TBI) e de moderada intensidade (TMI) sobre a força muscular respiratória, a capacidade funcional e a qualidade de vida de pacientes com IC avançada. **Métodos:** Cinquenta e três pacientes com idade ≥ 18 anos, New York Heart Association (NYHA) classe funcional II-III e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 40\%$ foram randomizados em grupo Controle (sem intervenção), TBI (15% da pressão inspiratória máxima e 0,5 kg de carga periférica) ou TMI (30% da pressão inspiratória máxima e 50% da 1 repetição máxima). Ambos os programas de treinamento foram aplicados ao longo de 8-semanas e 7 sessões/semana com duração de 45 minutos cada sessão. Nós avaliamos ao longo do estudo: qualidade de vida, força muscular respiratória, função pulmonar, inflamação de vias aéreas, força muscular periférica, distância percorrida e classificação funcional NYHA. **Resultados:** Após 8-semanas, todos os pacientes dos grupos Controle (n=9), TBI (n=13) e TMI (n=13) relataram melhora de 10% na qualidade de vida. Os programas TBI e TMI resultaram em melhora da força muscular inspiratória (24 e 33%, respectivamente), força muscular periférica de membros superiores (41 e 72%, respectivamente) e de membros inferiores (28 e 47%, respectivamente) além de aumentar a distância percorrida (9 e 16%, respectivamente). O TMI também levou à melhora da força muscular expiratória e a melhora da classe funcional NYHA. **Conclusões:** O TMI melhorou a força

muscular inspiratória, expiratória e periférica, distância caminhada e classe funcional da NYHA em pacientes com IC. No entanto, o TBI também foi benéfico para aumentar a força muscular inspiratória, a força muscular periférica e a distância percorrida. Dessa forma, o TBI é um método eficiente de reabilitação para pacientes com IC debilitados e/ou à espera de transplante cardíaco.

Descritores: insuficiência cardíaca, reabilitação, exercícios respiratórios, treinamento de resistência, qualidade de vida

Abstract

Kawauchi TS. *Effects of combined inspiratory and resistance training programs on the respiratory capacity, functional capacity and quality of life in patients with chronic heart failure*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Introduction: Heart failure (HF) is a multisystem syndrome and a final common pathway of several cardiovascular diseases that results in reduction of the functional capacity and symptoms such as early fatigue, dyspnea and reduction in quality of life. To improve the respiratory and functional capacity of these patients, strategies such as peripheral muscle strengthening and inspiratory muscle strengthening can be used. **Objective:** To assess the effects of a combined inspiratory and resistance training at low intensity (LRT) and moderate intensity (MRT) on the respiratory muscle strength, functional capacity and quality of life in patients with HF. **Methods:** Fifty-three patients aged ≥ 18 years, New York Heart Association (NYHA) functional class II-III and left ventricular ejection fraction $< 40\%$ were randomly assigned to a control group (non-exercise), the LRT group (15% maximal inspiratory workload and 0.5 kg of peripheral muscle workload) or the MRT group (30% maximal inspiratory workload and 50% of 1 maximum repetition peripheral muscle workload). Both training programs were performed along 8-weeks and 7 sections/week with 45 min each exercise section. We assessed quality of life using questionnaires, respiratory muscle strength, pulmonary function, airway inflammation, peripheral muscle strength, walking distance and NYHA functional class along the study period. **Results:** After 8-weeks, all patients from Control (n=9), LRT (n=13) and MRT (n=13) reported 10% improvement in quality of life. LRT and MRT resulted in respiratory muscle improvement (24 and 33%, respectively) and peripheral muscle strength in upper limbs (41 and 72%, respectively) and in lower limbs (28 and 47%, respectively), besides improvement in walking distance (9 and 16%, respectively). The MRT also improved expiratory muscle strength and NYHA functional class. **Conclusions:** The MRT improved inspiratory, expiratory and peripheral muscle strength, walking distance and NYHA functional class in HF patients. However, the LRT also was beneficial to improve inspiratory and peripheral muscle strength and walking distance. Therefore, LRT is an efficient rehabilitation method for both

debilitated HF patients and/or for patients awaiting cardiac transplantation.

Key words: heart failure, rehabilitation, breathing exercises, resistance training, quality of life

1 Introdução

1. Introdução

1.1. Insuficiência Cardíaca

A Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome multissistêmica caracterizada pela inabilidade do coração em manter as demandas metabólicas teciduais resultando em dispneia, fadiga precoce, intolerância ao exercício e redução da expectativa de vida (Piepoli et al., 2010, Wong et al., 2011, Piña et al., 2003). A IC é a via final comum de uma série de doenças cardiovasculares tais como a doença isquêmica, cardiomiopatia dilatada idiopática, doença de Chagas e doença valvar. Considerada um grave problema de saúde pública, a IC apresenta prevalência mundial de aproximadamente 23 milhões de pessoas e incidência de 2 milhões de casos novos por ano, principalmente dentro da faixa etária acima de 65 anos (McMurray et al., 2005). No Brasil estima-se que 6,4 milhões de pessoas tenham IC (Rossi-Neto, 2004, Bocchi et al., 2012).

Inicialmente, a redução do débito cardíaco (DC), da oferta de oxigênio e da perfusão tecidual causa lesão na matriz extracelular e nos miócitos provocando alterações no tamanho, na forma e na função cardíaca. Essas alterações induzem ao remodelamento ventricular que, por sua vez, causa instabilidade nos sistemas de condução, respiratório, vascular renal, hematológico e muscular, acarretando em maior lesão miocárdica (McMurray et al., 2005).

No início, os sintomas de dispneia e fadiga são desencadeados pelo esforço físico. Na musculatura esquelética, a disfunção ventricular reduz o fluxo sanguíneo, leva à má perfusão tecidual periférica, ao catabolismo de proteínas e a perda de massa muscular. Essas mudanças podem causar fadiga muscular precoce, dispneia, hiperventilação e ativação simpática assim como diminuição do tônus vagal (Piepoli et al., 2010, Piña et al., 2003). Porém, com a progressão e o agravamento da doença, essas manifestações ocorrem também no repouso caracterizando perda progressiva da capacidade funcional e da qualidade de vida desses indivíduos (Bocchi et al., 2009), sendo mais frequentes nos casos avançados da IC que compreendem as classes funcionais (CF) II, III e IV da New York Heart Association (NYHA).

A presença de arritmias cardíacas é comum nos indivíduos com IC como causa da IC assim como complicação e tem implicações prognósticas. A arritmia mais frequente é a fibrilação atrial (FA) observada desde a fase inicial da IC como em fases avançadas da doença. A FA pode piorar os sintomas da IC, aumentar o risco de tromboembolismo e piorar o prognóstico do paciente. O maior preditor de risco de morte súbita e responsável por 30 a 50% dos óbitos dos portadores de IC são as arritmias ventriculares em paciente com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$ (Barreto et al., 2002, Bocchi et al., 2009). A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) também está alterada na IC. Estudos mostram que os pacientes com IC têm redução da atividade vagal, protetora contra a indução de arritmias ventriculares. Há evidências diretas e indiretas que responsabilizam o sistema nervoso autônomo, em especial o simpático, pela precipitação da morte súbita cardíaca e da taquicardia ventricular sustentada na IC (Lorga et al., 2002, Vanderlei et al., 2009, Bocchi et al., 2009). Uma parte da população com IC tem indicação de implantação de dispositivos cardíacos eletrônicos (DCEI).

1.2. Alterações musculares periféricas na IC

Apesar da IC ser caracterizada pela significativa redução na função contrátil cardíaca (IC sistólica), o mecanismo responsável pelo declínio do consumo de oxigênio não está exclusivamente relacionado à função sistólica anormal do ventrículo esquerdo. De fato, sugere-se que a intolerância ao exercício em pacientes com IC se deve em grande parte às alterações na musculatura esquelética periférica, tais como: diminuição de fibras musculares oxidativas do tipo I, aumento das fibras glicolíticas do tipo IIb, diminuição do número de mitocôndrias e perda de massa muscular (Piña et al., 2003).

Além disso, alterações como fluxo sanguíneo limitado à musculatura em exercício, redução da capacidade muscular na utilização do oxigênio e aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, no estresse oxidativo e na síntese de óxido nítrico são fatores que contribuem para a intolerância ao exercício nessa população (Mandic et al., 2012).

A atrofia muscular acomete mais de 68% dos pacientes com IC, é caracterizada pela redução na área transversa das fibras e da atividade eletromiográfica e é mais frequente nos estágios avançados da IC (Strassburg et al., 2005). Cerca de 5 a 15% dos pacientes com IC apresentam caquexia cardíaca que é a perda de tecido muscular, de gordura e de tecido ósseo (Piepoli et al., 2010), sendo essa perda maior que 6% do peso normal prévio em um período inferior a seis meses (Sandek et al., 2012).

1.3. Alterações do sistema respiratório na IC

Diversas alterações do sistema respiratório têm sido associadas com a IC. Entre elas, a redução de força muscular respiratória. A disfunção muscular esquelética generalizada nos pacientes com IC também afeta os músculos respiratórios, causa sobrecarga ventilatória crônica e resulta em diminuição da força muscular respiratória (Meyer et al., 2001, Mancini et al., 1994). A fraqueza muscular inspiratória, definida como uma pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) menor do que 70% do valor previsto para o sexo e a idade (Neder et al., 1999), ocorre em 30 a 50% dos pacientes com IC e se associa com a redução da capacidade funcional, prejuízos na qualidade de vida e piora do prognóstico desses indivíduos (Ribeiro et al., 2012).

Outras alterações também são comuns como congestão pulmonar, edema agudo de pulmão e infecção respiratória e podem levar às internações hospitalares (Gehlbach et al., 2004). A congestão pulmonar e o edema pulmonar podem causar redução de fluxo aéreo e em seu processo de reparação pode cronicamente induzir às alterações teciduais restritivas. Brevemente, pequenas hemorragias ocorrem em função de traumas microvasculares e as hemácias extravasadas são fagocitadas pelos macrófagos alveolares, que liberam o ferro que, por sua vez, acumula-se como hemossiderina podendo promover fibrose pulmonar (Gehlbach et al., 2004). Anormalidade estrutural como presença de cardiomegalia também pode contribuir para restringir a expansão pulmonar (Silva et al., 2011). Dessa forma, os pacientes com IC avançada frequentemente apresentam função pulmonar anormal caracterizada por padrão ventilatório restritivo (Olson et al., 2007). No geral, observa-se que a redução da capacidade

pulmonar total é proporcional à gravidade da doença e causa redução da difusão de monóxido de carbono e da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) (Olson et al., 2007).

Do ponto de vista do sistema respiratório, outros fatores podem afetar mecanismos primários de defesa particularmente o transporte mucociliar (TMC), como os medicamentos betabloqueadores e diuréticos assim como comorbidades. Estudos mostram que os betabloqueadores podem causar diminuição na frequência do batimento ciliar e na regulação autonômica da secreção do muco (Pavia et al., 1986) assim como os diuréticos podem afetar a hidratação da camada periciliar do muco e dificultar a remoção do muco (Goto et al., 2010). Outros estudos revelam que a hipertensão arterial, frequentemente encontrada nos portadores de IC, é um fator de risco para disfunção do TMC (Oliveira-Maul et al., 2013).

A avaliação de biomarcadores inflamatórios pulmonares de pacientes com IC avançada também deve ser considerada. O condensado do ar exalado (EBC) é um fluido matriz de biomarcadores obtido de forma não invasiva que têm sido indicado como instrumento útil de avaliação fisiopatológica dos pulmões (Quirce et al., 2010, Horvath et al., 2005). O estudo do pH do EBC, assim como a detecção de novos biomarcadores de doença cardiovascular, pode contribuir para o diagnóstico, prognóstico e para um melhor segmento desses pacientes (Quirce et al., 2010).

1.4. Capacidade funcional e exercício na IC

Uma das alterações mais marcantes nos pacientes com IC é a redução da capacidade funcional, que ocorre em consequência às alterações periféricas somadas ao consumo de oxigênio notadamente reduzido. Em estudo realizado em pacientes com IC e FEVE $\leq 45\%$ (Bittner et al., 1993) observou-se que os indivíduos que percorreram distâncias menores que 300 metros no teste de caminhada dos seis minutos (TC6M) apresentam risco de morte 5 vezes maior que indivíduos que percorrem distâncias maiores que 450 metros assim como apresentaram 2 vezes maior risco de internação hospitalar geral e 10 vezes maior risco de internação por descompensação da IC, demonstrando que

indivíduos com menor capacidade funcional tem maior morbidade e mortalidade.

Apesar dos avanços tecnológicos, farmacológicos, de compreensão e de controle da IC, a mortalidade permanece alta podendo alcançar até 50% nos 5 anos que sucedem o diagnóstico (Levy et al., 2002). Há indicação de transplante cardíaco para os pacientes com sintomatologia grave e persistente, em vigência de terapêutica medicamentosa adequada e otimizada, com expectativa de vida inferior a um ano e sem outra possibilidade de tratamento clínico ou cirúrgico convencional (Stolf et al., 2005). Entretanto, a espera do transplante cardíaco pode ser prolongada. Com a progressão da doença, os pacientes ficam mais limitados do ponto de vista físico e funcional e sujeitos à internação hospitalar para compensação cardiovascular com drogas inotrópicas endovenosas. A internação hospitalar, por sua vez, pode corroborar com maior desuso da musculatura esquelética e perda de força e massa muscular o que leva à redução da mobilidade geral e até mesmo à dependência na marcha (Mallery et al., 2003). Essas circunstâncias clínicas contribuem para aumentar a intolerância ao esforço físico, diminuir a qualidade de vida, aumentar a ocorrência de complicações respiratórias, de morbidade e da mortalidade (Mallery et al., 2003) e aumentar os custos de saúde (Valkenet et al., 2011).

Nesse contexto, programas de prevenção secundária e de reabilitação que inclui estratégias de autocuidado como controle de ingestão hídrica e de sódio e prática regular de exercícios físicos são essenciais na atenção integral ao paciente com IC e são fundamentais para a melhora do estado clínico e da qualidade de vida desses pacientes (Ades et al., 2013).

A prática de exercícios físicos foi introduzida como medida terapêutica no século passado a partir de estudos que mostraram associação direta entre a massa muscular esquelética e a capacidade de exercício (Coats et al., 1996) para contrabalancear os efeitos negativos da IC e melhorar a tolerância ao exercício (Piña et al., 2003, Gielen et al., 2015). No sistema cardiovascular, o exercício físico causa efeitos fisiológicos de redução na frequência cardíaca (FC) de repouso como resultado do aumento do tônus parassimpático, melhora na função endotelial vascular com aumento do fluxo sanguíneo mediado pela vasodilatação durante o exercício, estímulo de neogênese vascular e aumento do recrutamento vascular por meio do incremento das células progenitoras e

alterações metabólicas no miocárdio, o que resulta em aumento da tolerância para isquemia e lesão de reperfusão (Gielen et al., 2015).

A musculatura esquelética também sofre adaptações frente ao exercício, tais como: aumento da massa muscular, aumento do número de mitocôndrias, incremento da atividade das enzimas oxidativas, maior extração de oxigênio do sangue e mudança da distribuição do tipo de fibras musculares (Bocchi et al., 2012).

Estudos randomizados de treinamento físico aeróbico na IC evidenciam que essa modalidade de treinamento é segura e efetiva para esses pacientes (Belardinelli et al., 1999, Whellan et al., 2011, Belardinelli et al., 2012). Apesar de ser a modalidade de exercício tradicionalmente mais empregada nos programas de reabilitação para cardiopatas, novos métodos de treinamento, como o treinamento resistido, tem resultado em melhora na tolerância ao exercício dessa população com menor demanda metabólica que o treinamento aeróbico (Meyer et al., 2006, Feiereisen et al., 2007).

O fortalecimento muscular periférico, realizado por meio do treinamento resistido, consiste na execução de exercícios de levantamento de pesos. Ele causa aumento da tolerância ao exercício, mudança da composição muscular e melhora da força e da resistência muscular (Volaklis e Tokmakidis, 2005). Nesta modalidade de exercício, a força é produzida enquanto o comprimento do músculo se altera (encurtamento durante a ação concêntrica e alongamento durante a ação excêntrica). Além disso, esse treinamento é feito de forma intervalada onde a fase de trabalho é de curta duração (30-60 segundos) e é seguida por períodos de recuperação de mesma duração. O treinamento intervalado permite com que esses pacientes treinem com cargas de trabalho maiores, porém, com menor estresse hemodinâmico e do ventrículo esquerdo, quando comparado com o exercício no estado estável (Volaklis e Tokmakidis, 2005).

O treinamento muscular inspiratório, realizado isoladamente (Cahalin et al., 1997, Padula et al., 2009) ou em associação ao treinamento aeróbico (Winkelmann et al., 2009, Adamopoulos et al., 2014), tem apresentado resultados positivos na redução da dispneia, na melhora da força muscular inspiratória, na capacidade de exercício e na qualidade de vida de pacientes com

IC. Recentemente, a combinação de treinamento aeróbio, resistido e inspiratório em pacientes com IC, classe funcional II-III da NYHA e com FEVE < 40% (Laoutaris et al., 2013), demonstrou melhora mais expressiva na força muscular, na tolerância ao exercício e na qualidade de vida do que o treinamento aeróbio isolado. Entretanto, os efeitos da combinação do treinamento muscular inspiratório e do fortalecimento muscular periférico em pacientes com IC permanecem desconhecidos, assim como a intensidade de treinamento mais apropriada para essa população.

Nossa hipótese é de que um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e de fortalecimento muscular periférico com duas intensidades de treinamento diferentes (baixa e moderada) melhora a capacidade respiratória, a capacidade funcional e a qualidade de vida de indivíduos com IC.

2 Objetivos

2. Objetivos

O presente estudo teve como objetivos:

- a) avaliar os efeitos de um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e de fortalecimento muscular periférico na capacidade respiratória, na capacidade funcional e na qualidade de vida de indivíduos com IC avançada (NYHA II e III) e
- b) comparar duas intensidades de treinamento muscular inspiratório e de fortalecimento muscular periférico:
 - Treinamento de baixa intensidade (TBI): 15% da pressão inspiratória máxima e 0,5Kg de carga periférica e
 - Treinamento de moderada intensidade (TMI): 30% da pressão inspiratória máxima e 50% da 1 repetição máxima (1 RM) de carga periférica.

3 Metodologia

3. Metodologia

Este foi um estudo prospectivo, randomizado e de segmento longitudinal. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob o número 232/12 (Anexo A) e foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT 02263482). Foram avaliados indivíduos adultos com idade ≥ 18 anos e inferior a 66 anos de ambos os gêneros com IC, NYHA II-III e FEVE $< 40\%$ que aceitaram participar do estudo após concordância com o termo de consentimento livre-esclarecido (Anexo B).

Os critérios de inclusão foram: (a) pacientes com sintomas de IC de acordo com os critérios de Framingham (McKee et al., 1971) e (b) tratamento medicamentoso otimizado. Os critérios de exclusão foram: (a) presença de arritmias não controladas, (b) alterações respiratórias do tipo edema agudo de pulmão ou congestão pulmonar importante, (c) $SpO_2 < 92\%$ em ar ambiente, (d) infecção bacteriana pulmonar ou de vias aéreas superiores nos últimos 30 dias, e (e) limitações cognitivas, neurológicas ou ortopédicas impeditivas à realização dos testes e programas propostos.

A randomização foi realizada por envelopes opacos selados. Um pesquisador independente gerou uma sequência de números randômicos colocando-os um a um em envelopes opacos. Os pacientes foram alocados de forma randomizada, estratificada (idade, gênero e gravidade) e consecutiva em um dos três grupos do estudo pelo sorteio de um envelope para cada paciente.

3.1. Programa de treinamento combinado

Os pacientes admitidos no estudo foram randomizados nos grupos: 8-semanas de não intervenção (Controle), 8-semanas de Treinamento combinado inspiratório e resistido periférico de Baixa Intensidade (TBI) e 8-semanas de Treinamento combinado inspiratório e resistido periférico de Moderada Intensidade (TMI). Os programas de treinamento de 8-semanas foram realizados 7 dias por semana, sendo uma sessão supervisionada a cada 2-semanas. Os pacientes do grupo TBI realizaram treinamento muscular inspiratório a 15% da

Plmáx e fortalecimento muscular periférico de membros superiores (MMSS) e de membros inferiores (MMII) com 0,5 kg. Os pacientes do grupo TMI realizaram treinamento muscular inspiratório a 30% da Plmáx e fortalecimento muscular periférico com 50% do teste de uma repetição máxima (1RM) (Figura 1).

Figura 1. Desenho esquemático do ensaio clínico mostrando os grupos (intervenções), os tempos de avaliação e as variáveis-desfecho do estudo

Durante as sessões supervisionadas os pacientes foram orientados quanto à execução correta dos exercícios bem como quanto à respiração, evitando-se a manobra de Valsalva. Os pacientes foram orientados a anotar o seu peso semanalmente, o uso das medicações e a ingesta de sódio e água diariamente (+, dentro da recomendação médica; ++, acima da recomendação médica; +++, excedeu à recomendação médica), durante todo o período do estudo.

3.1.1 Treinamento Muscular Inspiratório

O treinamento muscular inspiratório foi realizado com o auxílio de um resistor de carga linear (Threshold-IMT, HealthScan, New Jersey, USA) (Figura 2). Brevemente, o paciente foi orientado a sentar-se na cadeira com as costas

apoiadas a 90° de ângulo com o solo. Os pacientes utilizaram um clipe nasal para garantir a respiração estritamente oral. Foram instruídos a inspirar por uma peça bucal na carga de trabalho estipulada segundo programa de alocação (15% ou 30% da P_{Imáx}), por 30 minutos diários. A válvula do dispositivo era aberta toda vez que o paciente gerava uma pressão inspiratória suficiente para suplantar a resistência pré-estabelecida. A expiração foi realizada pelo bucal durante os exercícios.

Figura 2. Treinamento muscular inspiratório por meio de resistor de carga linear

3.1.2 Fortalecimento Muscular Periférico

O fortalecimento muscular periférico foi realizado utilizando-se halteres e caneleiras de acordo com folheto ilustrado de exercícios fornecido aos pacientes. O treinamento consistia de exercícios de fortalecimento de MMSS: flexão e extensão de cotovelo, flexão e abdução de ombro e de fortalecimento de MMII: flexão, extensão e abdução de quadril, flexão e extensão de joelho e dorsiflexão/flexão plantar (Figura 3). Os pacientes foram orientados a realizar 10 repetições de cada exercício nas duas primeiras semanas e 2 séries de 10 repetições nas 6 semanas seguintes.

Figura 3. Exercícios de fortalecimento muscular periférico para os membros superiores: (A) flexores de cotovelo, (B) extensores de cotovelo, (C) flexores de ombro e (D) abdutores de ombro e para os membros inferiores: (E) flexores de joelho, (F) dorsiflexores/flexores plantar, (G) extensores de quadril e (H) abdutores de quadril

3.2. Avaliações

3.2.1 Questionário geral e avaliações

Foi aplicado no basal um questionário (Anexo C) contendo informações gerais como: idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), gênero, etiologia da IC, tabagismo, antecedentes pessoais e familiares. O valor da FEVE, avaliado pelo ecocardiograma, foi obtido das evoluções médicas dos prontuários dos pacientes.

3.2.2 Exame Físico

Foi realizado em todas as avaliações dos pacientes, após 10 minutos de repouso, com o paciente em sedestação. O paciente foi submetido à avaliação

dos seguintes parâmetros clínicos: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), FC e SpO₂. A avaliação da pressão arterial foi realizada por meio de manômetro digital (HEM-742 INT, Omron Healthcare, Dalian, China), sendo realizadas duas medidas com intervalos de um minuto (Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2010). Para avaliar a SpO₂ utilizamos um oxímetro de pulso (2500 pulse oximeter, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA).

3.2.3 Questionário Internacional de Atividade Física

O Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (Anexo D) é um instrumento que permite estimar o dispêndio energético semanal de atividades físicas relacionadas ao trabalho, transporte, tarefas domésticas e lazer realizadas por, pelo menos, 10 minutos contínuos com intensidade moderada e vigorosa durante uma semana normal/habitual (Craig et al., 2003). Foi avaliado no basal.

3.2.4 Peptídeo natriurético do tipo B

O peptídeo natriurético do tipo B (BNP) é o produto da ativação neuro-hormonal secretado por células miocárdicas ventriculares em resposta a elevação dos volumes e pressões diastólicas finais. Foi coletado nos tempos basal e após 8-semanas uma amostra de 5 ml de sangue periférico em tubo contendo potássio EDTA (1 mg/ml de sangue). Os níveis plasmáticos de BNP foram mensurados por meio do teste de triagem de BNP (Biosite Diagnostics Inc., San Diego, Califórnia), que utiliza imonofluorescência para a realização da dosagem (Cheng et al., 2001).

3.2.5 Prova de função pulmonar

Foi realizada no basal e após 8-semanas por meio de um espirômetro portátil digital (Koko Legend, nSpire Health Inc., Longmont, CO, USA) (Figura 4). Foi realizada a manobra de capacidade vital forçada (CVF), sendo avaliadas as seguintes variáveis: CVF, capacidade vital forçada prevista (CVF%), volume expiratório forçado no primeiro segundo, (VEF₁), volume expiratório forçado no primeiro segundo previsto, (VEF₁%), relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF₁/CVF), pico de fluxo expiratório (PFE) e pico de fluxo expiratório previsto (PFE%).

O paciente permaneceu sentado utilizando um clipe nasal durante todo o teste para permitir apenas a respiração oral. Foi orientado a inspirar profundamente e, em seguida, expirar totalmente o ar o mais rápido possível. Foram realizadas pelo menos três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis, com no mínimo um minuto de intervalo entre elas, escolhendo-se o maior valor obtido, desde que este não tivesse sido o último (Miller et al., 2005). Os valores absolutos foram corrigidos de acordo com os dados obtidos para população brasileira (Pereira et al., 2002).

Figura 4. Paciente realizando prova de função pulmonar

3.2.6 Transporte mucociliar

O transporte mucociliar foi avaliado pelo teste de trânsito da sacarina (STT), que foi realizado no basal e após 8-semanas. Os pacientes foram avaliados em um ambiente tranquilo, com temperatura média de 21 a 22°C e com umidade relativa do ar média de 63 a 71%, monitoradas por termo higrômetro (Modelo TH 01, Impac Ind, China). Sentado em uma cadeira com encosto, o paciente foi orientado a manter respiração regular tranquila, evitar respiração profunda, tossir, espirrar ou falar durante o teste. Após realizar uma leve extensão de cabeça, foram depositados 25 mg de sacarina na borda inferior da narina de melhor fluxo aéreo livre. Em seguida, o paciente retornou a cabeça na posição neutra, com olhar no horizonte e foi acionado o cronômetro. O paciente era orientado a relatar quando sentisse um gosto amargo ou adocicado, momento em que a cronometragem do tempo era então interrompida (Figura 5).

Figura 5. Teste de trânsito da sacarina: (A) deposição da sacarina e (B) cronometragem do tempo

3.2.7. Coleta do EBC

Foi realizada no basal e após 8-semanas. Foi posicionado um clipe nasal no paciente, o qual foi orientado a respirar pela boca, conectada a um aparelho (Figura 6) que colheu o condensado do ar exalado em tubo estéril (Lima et al., 2013). Após 10-15 minutos foram coletados, aproximadamente, dois a três ml de fluido exalado (Cepelak e Dodig, 2007).

Figura 6. Aparelho modificado de coleta de EBC (a) boca, (b) coletor de saliva, (c) conector em T com válvula unidirecional, (d) filtro de ar (Humid vent filter compact S, Louis Gibeck AB, Upplands-Väsby, Suécia), (e) tubo conector simples, (f) tubo coletor de condensado do ar exalado, (g) reservatório condensador e (h) válvula expiratória unidirecional. (Com permissão: Nakagawa et al., 2011)

3.2.8 Análise do pH do EBC

Foi realizada no basal e após 8-semanas. Foi aferido em pequena amostra (500 µl) em uma sala com temperatura ambiente constante de 23° C e umidade relativa de 65%. A amostra foi deareada com gás argônio ultrapuro (99,9%, Gama Gases Ltd., São Paulo, Brasil) com fluxo de 350 ml/min durante 10-15 minutos e em seguida, o pH foi determinado com a ajuda de um pHmetro (827 pH Lab, Metrohm Ltd., Herisau, Switzerland). Esse aparelho foi calibrado antes de cada medida usando-se soluções com pH de 4, 7 e 9. Após as medidas de pH, as amostras utilizadas foram descartadas (Lima et al., 2013).

3.2.9 Pressões respiratórias máximas

Foram avaliadas no basal, 4 e 8-semanas no grupo Controle e no basal, 2, 4, 6 e 8-semanas nos grupos TBI e TMI. As pressões respiratórias máximas foram avaliadas por meio de um manovacuômetro digital MVD 300 (GlobalMed Ind. Ltda, Porto Alegre, Brasil).

O paciente foi posicionado sentado, com os braços ao longo do corpo, sendo colocado um clipe nasal para permitir apenas a respiração oral durante a realização do teste. Foi solicitado que o paciente colocasse o bucal entre os dentes cerrando os lábios (Figura 7). Ao solicitar um esforço inspiratório máximo, a partir do volume residual, no bucal e contra a via aérea ocluída, foi observada a maior deflexão obtida para a avaliação da PImáx. Para a avaliação da pressão expiratória máxima (PEmáx) foi solicitado esforço expiratório máximo a partir da capacidade pulmonar total, contra a via aérea ocluída. Foram realizados três testes para cada parâmetro sendo considerado o maior valor, desde que este não tivesse sido o último. Os valores de PImáx e PEmáx foram corrigidos de acordo com gênero e idade, segundo critérios adotados para a população brasileira (Neder et al., 1999).

Figura 7. Paciente realizando manovacuetria

3.2.10 Teste de 1RM

Foi realizado no basal, 4 e 8-semanas no grupo Controle e no basal, 2, 4, 6 e 8-semanas nos grupos TBI e TMI. Para a avaliação da força dinâmica foi realizado o teste de 1 RM, seguindo protocolo adaptado das diretrizes do American College of Sports Medicine (2009). Uma repetição máxima é a maior carga que pode ser movida por meio de uma amplitude específica de movimento uma única vez e com execução correta, sem compensações (Pereira et al., 2003).

Foram utilizados halteres para os testes dos MMSS e caneleiras para os testes dos MMII. Para testar a força muscular dos flexores de cotovelo o paciente adotou a posição em pé, cotovelo rente ao tronco, segurando o halter, olhar na horizontal (Figura 8). Com um peso mínimo, o indivíduo foi orientado a realizar o movimento de flexão de cotovelo dentro da amplitude máxima sem compensações (inclinação do tronco ou movimento significativo de qualquer outra articulação que não fosse o cotovelo). Se isso fosse atingido, acrescentava-se peso maior até que se alcançasse a carga correspondente à capacidade máxima de levantamento.

Figura 8. Teste de 1 RM para força de membros superiores: (A) início do teste e (B) fim do teste

Para testar a força muscular dos extensores de joelho o paciente adotou a posição sentada na cadeira, tronco ereto e alinhado, mantendo olhar na horizontal (Figura 9). O indivíduo realizou o movimento de extensão de joelho dentro da amplitude máxima e sem compensações (inclinação do tronco, movimentos com a cervical, retificação lombar, auxílio com os MMSS, elevação de glúteo ou movimento significativo de qualquer outra articulação que não fosse o joelho). Se isso fosse atingido, acrescentava-se peso maior até que se alcançasse a carga correspondente à capacidade máxima de levantamento.

A carga máxima foi definida como sendo aquela que o paciente fosse capaz de realizar todo o arco de movimento sem compensações ou fadiga muscular. Uma vez definido o 1 RM de MMSS e MMII, a prescrição da carga no grupo TMI foi baseada em 50% do 1 RM, reavaliada e reajustada a cada 2 semanas. No grupo TBI, mantivemos a carga fixa de 0,5 Kg durante todo o período do estudo.

Figura 9. Teste de 1 RM para força para membros inferiores: (A) início do teste e (B) fim do teste

3.2.11 Dinamometria

Foi realizada no basal e após 8-semanas. Para avaliar a preensão palmar o paciente foi posicionado sentado em uma cadeira com os ombros aduzidos, rotação neutra e flexão de cotovelo a 90°, antebraço em posição

neutra, segurando o dinamômetro MicroFet 4 (Hoggan Scientific, Salt Lake City, USA) com a mão dominante e o braço paralelo ao corpo e foi orientado a realizar três testes consecutivos (Lagerstom et al., 1998) (Figura 10).

Figura 10. Dinamometria para avaliação da força de preensão palmar

Para testar a força de quadríceps foi utilizado um dinamômetro manual MicroFet 2 (Hoggan Scientific, Salt Lake City, USA) (Bohannon et al., 2012). O dinamômetro foi posicionado no tornozelo do paciente na região anterior entre os maléolos. Três extensões isométricas de joelho foram avaliadas na perna dominante, realizadas com o paciente sentado e o joelho fletido a 90° (Bohannon et al., 2011) (Figura 11). O maior valor de três tentativas foi utilizado para ambos os testes e os resultados foram expressos em Newtons (N).

Figura 11. Dinamometria para avaliação de força de extensão de quadríceps: (A) posicionamento do dinamômetro (B) visor demonstrativo da força mensurada em Newtons

3.2.12 Capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos

Foi realizado no basal e após 8-semanas. Os pacientes foram orientados a caminhar num corredor de 30 metros, no maior ritmo tolerado (Figura 12). Poderiam parar para descansar se sentissem necessidade e deveriam retomar a caminhada tão logo se sentissem aptos para isso. Utilizamos estímulo verbal com frases padronizadas a cada trinta segundos, como “você está indo bem, mantenha este ritmo” e “dê o máximo de si” conforme padrões da American Thoracic Society (2002). Os critérios de interrupção foram: angina, dispneia importante, fadiga de MMII, tontura, sudorese profusa e palidez. A FC e a SpO₂ foram aferidas no repouso, a cada 2 minutos durante o teste, ao final do teste e após 2 minutos de recuperação. A pressão arterial foi aferida no repouso, imediatamente ao término do teste e após 2 minutos de recuperação. Ao final do teste avaliamos o grau de cansaço respiratório e de MMII, segundo a escala subjetiva de esforço de Borg (Borg, 1974). Os resultados foram expressos em valores absolutos e em porcentagem da distância prevista (Enright e Sherrill, 1998).

Figura 12. Teste de caminhada dos seis minutos em corredor de 30 metros

3.2.13 Avaliação eletrocardiográfica por meio do Holter

Foi realizada uma avaliação eletrocardiográfica dinâmica de 24-horas no basal e uma após 8-semanas por meio do Holter e de acordo com as Diretrizes da Associação Brasileira de Cardiologia sobre Arritmias Cardíacas (2002) com o objetivo de identificar as arritmias ventriculares complexas e a modulação autonômica dos pacientes.

Entre as variáveis analisadas estão três componentes:

- a) a quantidade e/ou características das extra-sístoles (ectopias)
- b) a presença de isquemia e
- c) a modulação autonômica: a análise de intervalos R-R e VFC no domínio do tempo incluiu as seguintes variáveis:
 - SDNN (desvio padrão dos intervalos R-R normais),
 - rMSSD (raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças da variabilidade de intervalos R-R normais adjacentes) e
 - pNN50 (porcentagem de intervalos R-R adjacentes maior que 50 ms).No domínio da frequência foram avaliadas as seguintes variáveis calculadas pelo algoritmo de transformada de Fourier (Vanderlei et al., 2009):
 - LF nu (componente espectral de baixa frequência 0,04-0,15 Hz em unidade normalizada que reflete a atividade simpática),
 - HF nu (componente espectral de alta frequência 0,15 a 0,40 Hz em unidade normalizada que reflete a atividade parassimpática) e
 - LF/HF (razão entre componentes de baixa frequência e alta frequência que reflete o balanço simpático-vagal e a modulação simpática).

3.2.14 Questionário de qualidade de vida Short Form 36

O Questionário de qualidade de vida Short Form 36 (SF-36) (Anexo E): é um instrumento genérico e multidimensional de avaliação da qualidade de vida de fácil administração e compreensão. É constituído por 36 questões perfazendo 8 domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde,

vitalidade, aspectos sociais, emocionais e saúde mental. Estes, por sua vez, são agrupados em componente físico e componente mental. Apresenta um score final de 0 a 100, no qual zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor estado de saúde (Ciconelli et al., 1999). Foi avaliado no basal e após 8-semanas.

3.2.15 Questionário de qualidade de vida de Minnesota

O Questionário de qualidade de vida de Minnesota (Minnesota) (Anexo F) é um questionário específico que contém 21 perguntas sobre aspectos físicos, sociais, econômicos e emocionais. Cada questão vale de zero a cinco pontos, totalizando 105 pontos que representam a gravidade máxima relacionada à percepção pessoal da qualidade de vida (Rector et al., 1992, Carvalho et al., 2009). Foi avaliado no basal e após 8-semanas.

3.2.16 Classificação Funcional pela NYHA

A classificação da NYHA (Anexo G) foi aplicada de acordo com o grau de sintomas auto relatados durante a realização de atividades habituais ou menores do que as habituais (Goldman et al. 1981) no basal e após 8-semanas. A classificação funcional da NYHA é subdividida em quatro diferentes níveis:

- a) classe funcional I - sintomas aos esforços extra habituais. Ausência de limitação funcional, apesar da doença cardíaca diagnosticada;
- b) classe funcional II - assintomático em repouso porém, apresenta sintomas aos esforços habituais. Limitação física leve;
- c) classe funcional III - sintomas aos esforços menores que os habituais. Limitação física moderada e
- d) classe funcional IV - graves limitações físicas e sintomas presentes mesmo em repouso.

3.3 Análise Estatística

Os grupos Controle, TBI e TMI foram caracterizados e comparados quanto às variáveis demográficas, gravidade, tabagismo, uso de medicações, variáveis clínicas e laboratoriais no início do estudo. As médias das variáveis quantitativas foram comparadas nos três grupos por meio da técnica de análise de variância (Fisher et al., 1993). Quando a análise dos resíduos apontou desvios das suposições de normalidade e igualdade de variância dos erros, as distribuições da variável nos três grupos foram comparadas por meio do teste de Kruskal-Wallis (Fisher et al., 1993). As distribuições de probabilidade das variáveis qualitativas nos três grupos foram comparadas por meio do teste da razão de verossimilhanças. A técnica de modelos mistos foi aplicada para comparar as médias das variáveis da função pulmonar, pH do EBC, força muscular inspiratória, força muscular expiratória, força muscular periférica, capacidade funcional, variáveis do Holter, de VFC e de qualidade de vida nos três grupos e nos tempos em que as variáveis foram avaliadas. A validade das suposições do modelo foi avaliada por meio da análise dos resíduos (Pinheiro e Bates, 2004). Para a normalização de dados foi feita transformação da variável resposta, quando necessário. Para comparar as distribuições das porcentagens do NYHA nos tempos basal e após 8-semanas em cada um dos grupos foi utilizado o teste de McNemar (Fisher et al., 1993). Nos testes de hipótese foi fixado o nível de significância de 0,05.

O tamanho da amostra foi calculado considerando-se uma expectativa de alteração de 20% na $PI_{máx}$ com um alfa de 5% e um poder de 80% e resultou em 10 indivíduos em cada grupo. Aumentamos o tamanho da amostra em 30% devido a potenciais perdas. O pacote estatístico utilizado foi o SPSS versão 17.0, o Minitab versão 16.0 e o R versão 3.0.2.

4 Resultados

4. Resultados

4.1. Caracterização da população

Obtivemos 120 pacientes elegíveis para o estudo (Figura 13). Sessenta e sete pacientes não aceitaram participar do estudo devido a questões logísticas (distância da residência ao centro de reabilitação e dificuldade de transporte) ou pouco tempo diário disponível para a realização dos programas. Cinquenta e três pacientes foram recrutados e aleatorizados nos grupos Controle, TBI e TMI. Entretanto, 18 pacientes foram excluídos devido a descompensação da IC (n=11), transplante cardíaco (n=3), infecção respiratória (n=1), não adesão ao programa (n=2) e óbito (n=1), permanecendo 9 pacientes para o grupo Controle, 13 pacientes no grupo TBI e 13 pacientes no grupo TMI.

Figura 13. Fluxograma de eleição, de recrutamento, de aleatorização e de exclusão de pacientes do estudo de acordo com o CONSORT (Moher et al., 2010)

As características clínicas e demográficas foram similares, assim como frequências de etiologia, de morbidades e medicações em uso (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes com IC dos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) apresentados como valores médios ($\pm$ DP) ou valores absolutos (proporção)

	Controle n=9	TMI n=13	TBI n=13	Valor de p
Idade , anos	56 $\pm$ 7	54 $\pm$ 10	56 $\pm$ 7	0,726
Masculino	5 (56)	6 (46)	8 (62)	0,731
IMC , kg/m ²	25 $\pm$ 4	28 $\pm$ 6	28 $\pm$ 5	0,492
FEVE , %	29 $\pm$ 7	30 $\pm$ 6	28 $\pm$ 5	0,585
Etiologia				0,963
Isquêmico	3 (9)	5 (14)	5 (14)	
Não isquêmico	6 (17)	8 (23)	8 (23)	
Outras morbidades				
Hipertensão	5 (56)	9 (69)	10 (78)	0,568
Dislipidemia	4 (44)	7 (54)	7 (54)	0,888
Diabetes	1 (11)	6 (46)	6 (46)	0,172
Infarto do miocárdio	3 (33)	5 (38)	6 (46)	0,825
Medicações				
Antiarrítmico	2 (22)	5 (38)	4 (31)	0,721
Anticoagulante	2 (22)	3 (23)	0 (0)	0,178
Inibidor de ECA	8 (89)	9 (69)	8 (62)	0,363
Antiplaquetário	6 (67)	8 (62)	8 (62)	0,963
Betabloqueador	9 (100)	13 (100)	13 (100)	<0,999
Digitálico	4 (44)	7 (54)	2 (15)	0,111
Diurético	8 (89)	12 (92)	12 (92)	0,870
Nível de atividade física				0,536
Ativo	6 (67)	11 (85)	11 (85)	
Irregularmente ativo	3 (33)	1 (8)	2 (15)	
Sedentário	0 (0)	1 (8)	0 (0)	
Tabagismo				0,491
Nunca	2 (22)	6 (46)	6 (46)	
Ex-tabagista	7 (78)	6 (46)	6 (46)	
Atual	0 (0)	1 (8)	1 (8)	

Abreviaturas: ECA, enzima conversora de angiotensina, IMC, índice de massa corpórea, FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, n, número de pacientes

O nível de atividade física foi semelhante nos 3 grupos ($p=0,536$) considerando-se as 3 modalidades: ativo, irregularmente ativo e sedentário.

Entre os pacientes com histórico de tabagismo, observou-se que não houve diferença significativa com relação ao tempo de tabagismo ($p=0,152$), ao número de cigarros/dia ($p=0,204$) e à carga tabágica anos/maço ($p=0,103$) entre os grupos.

Da população total estudada, 23 pacientes (66%) possuíam ritmo sinusal, 5 indivíduos (14%) possuíam FA e 7 (20%) possuíam DCEI com frequência semelhante nos grupos ($p=0,934$) (Figura 14).

Figura 14. Distribuição da população (proporção) de acordo com a prevalência de ritmo sinusal (Sinusal), de fibrilação atrial (FA) ou presença de dispositivo cardíaco eletrônico implantado (DCEI) nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI)

Um total de 9 pacientes entre os 35 pacientes desse estudo estava incluído em lista de transplante cardíaco no início do estudo: 4 (44%) do grupo Controle, 2 (15%) do grupo TBI e 3 (23%) do grupo TMI. Ao longo do estudo, apenas 1 paciente foi transplantado logo após 45 dias de TMI.

A distribuição da variável BNP não foi normal, sendo utilizada a transformação por raiz quadrada. Os níveis de BNP dos 3 grupos estavam elevados no basal ($p=0,329$) e se mantiveram elevados após 8-semanas ($p=0,592$) nos grupos Controle (168 ± 108 e 131 ± 75 pg/dl, respectivamente), TBI (339 ± 251 e 317 ± 284 pg/dl, respectivamente) e TMI (303 ± 301 e 356 ± 336 pg/dl, respectivamente).

4.2. Avaliação de função pulmonar, de transporte mucociliar, de acidificação das vias aéreas e de força muscular respiratória

A avaliação da função pulmonar revelou que 44% dos indivíduos do grupo Controle, 62% do grupo TBI e 38% do grupo TMI possuíam padrão ventilatório restritivo grau leve a moderado ($p=0,480$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos valores absolutos e previstos de CVF e VEF₁ e nos valores absolutos da relação VEF₁/CVF após 8-semanas. Houve uma redução do PFE previsto no grupo Controle ($p=0,025$) (Tabela 2).

O STT foi semelhante nos 3 grupos e não houve alterações ao longo do estudo ($p=0,330$). A média do STT no basal foi de $11,37 \pm 8,0$ e após 8-semanas foi de $8,59 \pm 5,0$ minutos (Tabela 2).

Na análise do pH do EBC não observamos diferenças significativas entre os valores obtidos no basal e após 8-semanas entre os grupos Controle, TBI e TMI ($p=0,520$). As médias de pH do EBC foram de $8,07 \pm 0,41$ e $8,02 \pm 0,50$, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2. Valores médios absolutos ($\pm$ DP) e preditos (%) de função pulmonar e valores médios ($\pm$ DP) de transporte mucociliar nasal e pH do condensado do ar exalado nos tempos basal e após 8-semanas dos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) analisados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

	Controle		TBI		TMI	
	n = 9		n = 13		n = 13	
	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas
Função pulmonar						
VEF ₁ , L	2,1 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 1,0	2,3 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,7
VEF ₁ , %	68 $\pm$ 13	66 $\pm$ 12	74 $\pm$ 22	73 $\pm$ 19	71 $\pm$ 16	73 $\pm$ 14
CVF, L	3,0 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 0,8	2,9 $\pm$ 0,7
CVF, %	77 $\pm$ 9	75 $\pm$ 11	78 $\pm$ 19	79 $\pm$ 18	76 $\pm$ 13	76 $\pm$ 10
VEF ₁ /CVF	0,7 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1
PFE, L/s	4,8 $\pm$ 1,9	4,2 $\pm$ 2,2	4,5 $\pm$ 1,7	4,4 $\pm$ 1,6	4,4 $\pm$ 1,6	5,4 $\pm$ 2,4
PFE, %	52 $\pm$ 13	45 $\pm$ 18*	49 $\pm$ 15	47 $\pm$ 12	49 $\pm$ 17	57 $\pm$ 21
Vias aéreas						
STT, min	12,8 $\pm$ 7,3	7,3 $\pm$ 3,0	10,2 $\pm$ 6,3	9,8 $\pm$ 6,4	11,5 $\pm$ 9,9	8,2 $\pm$ 4,4
pH do EBC	8,2 $\pm$ 0,6	7,9 $\pm$ 0,7	8,1 $\pm$ 0,4	8,1 $\pm$ 0,5	8,0 $\pm$ 0,4	8,0 $\pm$ 0,4

Abreviaturas: CVF, capacidade vital forçada, CVF%, capacidade vital forçada prevista, L, litros, L/s, litros por segundo, min, minutos, n, número de pacientes, PFE, pico de fluxo expiratório, PFE%, pico de fluxo expiratório previsto, VEF₁, volume expiratório forçado, VEF₁%, volume expiratório forçado no primeiro segundo previsto, VEF₁/CVF, relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada, EBC, condensado do ar exalado, STT, teste de trânsito da sacarina

As médias de P_{lmáx} absoluta no basal não foram diferentes entre os grupos ($p=0,846$). Porém, as médias de variação da P_{lmáx} absoluta entre o basal e 8-semanas foram diferentes nos 3 grupos ($p=0,001$). A média da variação da P_{lmáx} absoluta do TBI e do TMI foi maior que a do Controle ($p<0,011$), sem diferença entre os grupos de treinamento ($p=0,538$). Quando avaliamos a evolução desta variável nos tempos do estudo, observamos que o TBI apresentou média de P_{lmáx} absoluta maior com relação ao basal com 6-semanas de treinamento enquanto que o TMI apresentou esta diferença com 2-semana de treinamento (Tabela 3).

Tabela 3. Valores absolutos de pressão inspiratória máxima (P_{lmáx}) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

	Controle n = 9	TBI n = 13	TMI n = 13
Basal	74,3 ± 23,6	71,9 ± 19,9	69,6 ± 13,6
2-semanas		78,1 ± 21,9	83,9 ± 23,3*
4-semanas	73,9 ± 22,1	77,2 ± 24,1	89,2 ± 27,1*
6-semanas		85,1 ± 26,0*	98,9 ± 24,8*
8-semanas	69,4 ± 25,5	88,7 ± 27,9*§	92,0 ± 25,8*§

As médias de P_{lmáx} prevista no basal não foram diferentes entre os grupos ($p=0,803$). Porém, as médias de variação da P_{lmáx} prevista entre o basal e 8-semanas foram diferentes nos 3 grupos ($p=0,002$). A média da variação da P_{lmáx} prevista do TBI e do TMI foi maior que a do Controle ($p<0,013$), sem diferença entre os grupos de treinamento ($p=0,735$) (Tabela 4).

Tabela 4. Valores previstos de pressão inspiratória máxima (PI_{máx} prevista) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

	Controle n = 9	TBI n = 13	TMI n = 13
Basal	74,8 ± 18,0	72,5 ± 21,5	69,7 ± 12,6
2-semanas		80,1 ± 24,1	83,7 ± 24,6*
4-semanas	74,1 ± 17,3	77,7 ± 25,3	89,9 ± 31,2*
6-semanas		85,9 ± 28,3*	98,4 ± 25,0*
8-semanas	69,2 ± 19,2	89,9 ± 31,2*§	90,1 ± 24,1*§

Quando avaliamos a evolução desta variável nos tempos do estudo, observamos que o TBI apresentou média de PI_{máx} prevista maior com relação ao basal com 6-semanas de treinamento enquanto que o TMI apresentou esta diferença com 2-semanas de treinamento (Figura 15).

Figura 15. Valores previstos de pressões inspiratórias máximas (PI_{máx}) nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) nos tempos do estudo avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

As médias de PEmáx absoluta no basal não foram diferentes entre os grupos ($p=0,730$). Porém, as médias de variação da PEmáx absoluta entre o basal e 8-semanas foram diferentes nos 3 grupos ($p=0,001$). A média da variação da PEmáx absoluta do TMI foi maior que a do Controle ($p=0,001$). Quando avaliamos a evolução desta variável nos tempos do estudo, observamos que o TMI apresentou média de PEmáx absoluta maior com relação ao basal com 4-semanas de treinamento (Tabela 5).

Tabela 5. Valores absolutos de pressão expiratória máxima (PEmáx) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

	Controle n = 9	TBI n = 13	TMI n = 13
Basal	98,1 ± 30,9	99,5 ± 29,6	90,5 ± 31,8
2-semanas		104,4 ± 33,0	94,6 ± 33,7
4-semanas	91,0 ± 33,1	98,5 ± 36,5	108,6 ± 29,0*
6-semanas		109,7 ± 36,3	119,5 ± 30,6*
8-semanas	93,0 ± 27,4	106,8 ± 32,7	114,3 ± 31,6*§

As médias de PEmáx prevista no basal não foram diferentes entre os grupos ($p=0,447$). Porém, as médias de variação da PEmáx prevista entre o basal e 8-semanas foram diferentes nos 3 grupos ($p=0,023$). A média da variação da PEmáx prevista do TMI foi maior que a do Controle ($p=0,019$) (Tabela 6).

Tabela 6. Valores previstos de pressão expiratória máxima (PE_{máx} previsto) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

	Controle n = 9	TBI n = 13	TMI n = 13
Basal	94,6 ± 18,1	95,6 ± 29,2	83,9 ± 24,9
2-semanas		101,8 ± 33,8	88,7 ± 29,3
4-semanas	86,8 ± 21,1	95,0 ± 39,5	101,5 ± 22,7*
6-semanas		104,0 ± 38,3	111,9 ± 25,7*
8-semanas	89,7 ± 17,1	102,4 ± 31,6	105,1 ± 25,5*§

Quando avaliamos a evolução desta variável nos tempos do estudo, observamos que o TMI apresentou média de PE_{máx} prevista maior com relação ao basal com 4-semanas de treinamento (Figura 16).

Figura 16. Valores previstos de pressões expiratórias máximas (PE_{máx}) nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) nos tempos do estudo avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

4.3. Avaliação de força muscular periférica e de capacidade funcional

As médias do teste de 1RM para MMSS no basal não foram diferentes entre os grupos ($p=0,800$). Porém, as médias de variação do 1RM para MMSS entre o basal e 8-semanas foram diferentes nos 3 grupos ($p<0,001$). A média da variação do 1RM para MMSS do TBI e do TMI foi maior que a do Controle ($p<0,010$), sem diferença entre os grupos de treinamento ($p=0,090$). Quando avaliamos a evolução desta variável nos tempos do estudo, observamos que o TBI apresentou média do 1RM para MMSS maior com relação ao basal com 4-semanas de treinamento enquanto que o TMI apresentou esta diferença com 2-semanas de treinamento (Tabela 7, Figura 17).

Tabela 7. Valores absolutos de força periférica pelo teste de 1 RM para os membros superiores no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

	Controle n = 9	TBI n = 13	TMI n = 13
Basal	3,8 ± 1,6	3,5 ± 2,5	3,2 ± 1,4
2-semanas		3,7 ± 2,3	4,2 ± 1,5*
4-semanas	3,8 ± 1,6	4,2 ± 2,6*	4,7 ± 1,8*
6-semanas		4,6 ± 2,5 *	5,1 ± 2,0*
8-semanas	3,9 ± 1,5	5,0 ± 2,5*§	5,6 ± 2,1*§

Figura 17. Força muscular periférica pelo teste de 1RM para os membros superiores nos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) nos tempos do estudo avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

As médias do teste de 1RM para MMII no basal não foram diferentes entre os grupos ($p=0,985$). Porém, as médias de variação do 1RM para MMII entre o basal e 8-semanas foram diferentes nos 3 grupos ($p=0,008$). A média da variação do 1RM para MMII do TMI foi maior que a do Controle ($p=0,005$). Quando avaliamos a evolução desta variável nos tempos do estudo, observamos que o TMI apresentou média do 1RM para MMII maior com relação ao basal com 4-semanas de treinamento (Tabela 8, Figura 18).

Tabela 8. Valores absolutos de força periférica pelo teste de 1 RM para os membros inferiores no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

	Controle n = 9	TBI n = 13	TMI n = 13
Basal	5,0 ± 2,2	5,2 ± 4,0	5,2 ± 1,8
2-semanas		5,7 ± 3,4	6,1 ± 1,7
4-semanas	5,4 ± 1,9	5,7 ± 3,3	6,8 ± 2,0*
6-semanas		6,2 ± 3,2	7,3 ± 2,1*
8-semanas	5,2 ± 1,6	6,7 ± 3,3	7,7 ± 2,1*§

Figura 18. Força muscular periférica pelo teste de 1RM para os membros inferiores nos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) nos tempos do estudo avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

As médias da distância percorrida no TC6M no basal foram semelhantes nos 3 grupos ($p=0,631$). Não houve diferença entre as médias no basal e após 8-semanas no grupo Controle ($p=0,521$). Houve diferença entre as médias no basal e após 8-semanas nos grupos TBI e TMI ($p=0,020$) e o acréscimo médio da distância percorrida no TC6M foi de 49 metros (IC de 95% de 25 – 73) (Tabela 9, Figura 19).

Figura 19. Valores absolutos da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) nos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) no basal e após 8-semanas avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

As médias da distância percorrida prevista no TC6M no basal foram semelhantes nos 3 grupos ($p=0,916$) e não houve diferença entre as médias no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, TBI e TMI ($p=0,071$) (Tabela 9).

As médias de força de preensão palmar no basal não foram diferentes entre os grupos ($p=0,991$) e não houve diferença significativa entre as variações de força de preensão palmar entre o basal e 8-semanas nos grupos Controle, TBI e TMI ($p=0,080$) (Tabela 9).

As médias de força de quadríceps no basal não foram diferentes entre os grupos ($p=0,360$). Porém, as médias de variação da força de quadríceps entre o basal e 8-semanas foram diferentes nos 3 grupos ($p=0,009$). As médias da variação da força de quadríceps do TBI e do TMI foram maiores que a do Controle ($p<0,033$) (Tabela 9).

Tabela 9. Força periférica por dinamometria e capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M) no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, Treinamento de Baixa Intensidade (TBI) e Treinamento de Moderada Intensidade (TMI) avaliados por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

	Controle n = 9		TBI n = 13		TMI n = 13	
	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas
Dinamometria						
Preensão palmar, N	65 ± 19	66 ± 20	65 ± 22	69 ± 25	64 ± 16	73 ± 15
Extensão de joelho, N	204 ± 45	203 ± 54	248 ± 80	290 ± 94*§	234 ± 75	279 ± 75*§
Capacidade funcional						
TC6M, m	425 ± 54	453 ± 66	424 ± 119	459 ± 102*§	402 ± 86	467 ± 70*§
TC6M, % previsto	78 ± 13	83 ± 16	78 ± 22	85 ± 20	75 ± 16	88 ± 16

Abreviaturas: m, metros; N, Newton; TC6M, teste de caminhada de seis minutos

4.4. Avaliação eletrocardiográfica pelo Holter

As médias de FC média (70 ± 7 bpm), de FC mínima (50 ± 9 bpm) e de FC máxima (110 ± 22 bpm) avaliadas pelo Holter 24 hrs não foram diferentes entre os grupos. Também não houve diferença entre as médias no basal e após 8-semanas nos três grupos para estas variáveis ($p=1,000$, $p=0,738$ e $p=0,207$, respectivamente). A média do complexo QRS foi de 147 ± 29 ms, sem diferença desta variável entre o basal e 8-semanas nos 3 grupos ($p=0,264$) (Tabela 10). Também não houve diferença com relação às arritmias ventriculares e supra-ventriculares detectadas pelo Holter 24 horas entre o basal e após 8-semanas nos grupos Controle, TBI e TMI.

As médias de VFC avaliadas pelo Holter 24 hrs não foram diferentes entre grupos Controle, TBI e TMI no basal e após 8-semanas para as variáveis: intervalo R-R ($p=0,571$), SDNN ($p=0,579$), rMSSD ($p=0,689$), pNN50 ($p=0,575$), LF nu ($p=0,996$), HF nu ($p=0,929$) e LF/HF ($p=0,904$) (Tabela 11).

Tabela 10. Valores médios ($\pm$ DP) da frequência cardíaca média, mínima e máxima e do complexo QRS analisados por meio do eletrocardiograma de 24 horas (Holter) nos tempos basal e após 8-semanas dos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI)

	Controle		TBI		TMI	
	n = 9		n = 13		n = 13	
	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas
FC média, bpm	67 $\pm$ 6	67 $\pm$ 4	73 $\pm$ 7	74 $\pm$ 6	67 $\pm$ 8	68 $\pm$ 9
FC mínima, bpm	48 $\pm$ 8	49 $\pm$ 7	52 $\pm$ 10	52 $\pm$ 7	49 $\pm$ 9	50 $\pm$ 9
FC máxima, bpm	113 $\pm$ 12	120 $\pm$ 34	115 $\pm$ 28	121 $\pm$ 29	103 $\pm$ 19	106 $\pm$ 15
QRS, ms	131,3 $\pm$ 23,0	126,7 $\pm$ 26,5	142,0 $\pm$ 23,5	143,3 $\pm$ 22,9	166,6 $\pm$ 32,8	174,4 $\pm$ 40,0

Abreviaturas: bpm, batimentos por minuto, FC, frequência cardíaca, ms, milissegundos, n, número de pacientes

Tabela 11. Valores médios ($\pm$ DP) dos intervalos R-R e variáveis do domínio do tempo (SDNN, rMSSSD e pNN50) e variáveis do domínio da frequência (LF nu, HF nu e LF/HF) da variabilidade da frequência cardíaca analisados por meio do eletrocardiograma 24 horas (Holter) nos tempos basal e após 8-semanas dos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI)

	Controle		TBI		TMI	
	n = 7		n = 8		n = 8	
	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas
R-R, ms	900,0 $\pm$ 81,4	918,1 $\pm$ 60,6	824,3 $\pm$ 68,3	830,7 $\pm$ 34,2	907,7 $\pm$ 83,7	894,7 $\pm$ 92,8
SDNN, ms	127,7 $\pm$ 51,9	120,4 $\pm$ 22,3	103,0 $\pm$ 51,0	110,9 $\pm$ 42,8	112,4 $\pm$ 37,9	102,1 $\pm$ 36,9
rMSSD, ms	38,1 $\pm$ 16,3	40,3 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 22,3	36,4 $\pm$ 24,5	32,6 $\pm$ 24,4	27,1 $\pm$ 13,1
pNN50, %	8,7 $\pm$ 5,8	11,3 $\pm$ 8,8	5,4 $\pm$ 0,6	8,7 $\pm$ 10,9	6,6 $\pm$ 8,0	4,8 $\pm$ 5,0
LF nu	56,5 $\pm$ 15,9	55,0 $\pm$ 17,5	54,6 $\pm$ 11,8	54,3 $\pm$ 11,5	57,2 $\pm$ 13,2	54,1 $\pm$ 14,8
HF nu	44,1 $\pm$ 15,5	45 $\pm$ 7	45,5 $\pm$ 11,6	45,7 $\pm$ 11,5	42,8 $\pm$ 13,2	45,9 $\pm$ 14,9
LF/HF	1,9 $\pm$ 1,3	1,9 $\pm$ 1,6	2,1 $\pm$ 1,3	2,0 $\pm$ 1,1	2,0 $\pm$ 1,7	2,1 $\pm$ 1,9

Abreviaturas: HF nu, componente de alta frequência em unidade normatizada, LF nu, componente de baixa frequência em unidade normatizada, LF/HF, relação baixa-alta frequência, ms, milissegundos, pNN50, porcentagem dos intervalos R-R adjacentes maiores que 50ms, rMSSD, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, R – R, média de intervalos R-R, SDNN, desvio padrão dos intervalos R-R normais

4.5. Avaliação da qualidade de vida e da classe funcional

A qualidade de vida avaliada pelo questionário de qualidade de vida de Minnesota apresentou escores semelhantes no basal nos 3 grupos ($p=0,591$). Houve diminuição dos escores do Minnesota do basal para 8-semanas nos grupos Controle, TBI e TMI, sem diferença entre os grupos ($p<0,001$) (Tabela 12).

A qualidade de vida avaliada pelo SF-36 apresentou escores semelhantes no basal nos componentes físico ($p=0,698$) e mental ($p=0,103$) dos 3 grupos. Os escores dos componentes físico e mental do SF-36 aumentaram do basal para 8-semanas nos grupos Controle, TBI e TMI, sem diferença entre os grupos ($p<0,022$) (Tabela 12).

Tabela 12. Qualidade de vida pelos questionários Short Form–36 (SF-36) e Minnesota no basal e após 8-semanas nos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) por ANOVA para medidas repetidas. *, $p < 0,05$ vs Basal, §, $p < 0,05$ vs Controle no mesmo período de tempo

	Controle n = 9		TBI n = 13		TMI n = 13	
	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas	Basal	8-semanas
Minnesota	37 ± 25	28 ± 21*	42 ± 24	28 ± 19*	36 ± 23	20 ± 10*
SF-36 (CF)	36 ± 11	37 ± 11*	36 ± 10	40 ± 8*	33 ± 8	38 ± 7*
SF-36 (CM)	54 ± 14	54 ± 12*	40 ± 13	50 ± 15*	52 ± 10	54 ± 8*

Abreviaturas: CF, componente físico, CM, componente mental, n, número de pacientes; N, Newtons, SF36, Short Form 36

A classe funcional da NYHA não se alterou entre os indivíduos do grupo Controle do basal para 8-semanas. Quatro pacientes (30%) que tinham CF III da NYHA no basal passaram para CF II após 8-semanas de TBI, enquanto que 6 pacientes (46%) que tinham CF III da NYHA no basal passaram para CF II após 8-semanas de TMI. A diminuição da proporção de pacientes CF III no basal e após 8-semanas no TMI foi significativa ($p = 0,031$) (Tabela 13).

Tabela 13. Mudanças de classificação funcional da NYHA de número de pacientes (proporção) dos grupos Controle, treinamento de baixa intensidade (TBI) e treinamento de moderada intensidade (TMI) ao longo do estudo avaliadas pelo teste de McNemar. *, $p = 0,031$ vs Basal

	Controle		TBI		TMI	
	n = 9		n = 13		n = 13	
NYHA	II	III	II	III	II	III
Basal	5 (56)	4 (44)	6 (46)	7 (54)	5 (42)	8 (58)
8-semanas	5 (56)	4 (44)	10 (77)	3 (23)	11 (92)	2 (8)*

Abreviaturas: n = número de pacientes. NYHA, New York Heart Association

5 Discussão

5. Discussão

Pacientes com IC crônica têm como característica predominante a redução de força muscular e de capacidade funcional. O presente estudo mostrou que pacientes com IC NYHA II e III submetidos a 8-semanas de programa de treinamento combinado de fortalecimento muscular inspiratório e periférico de baixa e de moderada intensidade melhoram a força muscular inspiratória, a força muscular periférica e a distância caminhada. Adicionalmente, o programa de treinamento de moderada intensidade melhorou a força muscular expiratória, a sintomatologia e a classe funcional desses pacientes.

Os pacientes do nosso estudo têm características clínicas associadas a gravidade aumentada e pior prognóstico como FEVE $\leq 40\%$, NYHA II-III e alargamento de QRS. Em pacientes com IC, relata-se que quanto mais largo o QRS, pior será a FEVE e o prognóstico do paciente assim como maior a mortalidade. No nosso estudo, cerca de 22 a 54% dos pacientes de cada grupo apresentou um QRS ≥ 150 ms. Em geral, a frequência de QRS largo em populações com IC varia de 14 a 47% (Kashani et al., 2005). Dentro das Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (2007), os pacientes com QRS > 150 ms ou entre 120 e 150 ms com documentação de dissincronia ventricular ao ecocardiograma têm indicação para implante de terapia de ressincronização cardíaca. Entretanto, essa terapêutica cirúrgica é de grande custo e com disponibilidade restrita. No nosso estudo, em média o número de arritmias atriais e ventriculares dos pacientes foi relativamente alto, não se modificou significativamente ao longo do estudo e não foram diferentes entre os grupos. Os pacientes permaneceram estáveis e sem eventos cardíacos ao longo do estudo.

No geral, os estudos indicam melhora da VFC após programa de exercícios (Murad et al., 2012) ou após treinamento muscular inspiratório (Mello et al., 2012). No nosso estudo, um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e muscular resistido periférico com intensidade baixa ou moderada não alterou a VFC dos pacientes com IC. Porém, os efeitos do exercício na VFC de pacientes com IC são controversos e podem variar de acordo com a modalidade de exercício e com as características clínicas da população estudada. Uma característica da nossa

população que pode ter influenciado esse resultado é a presença de cardiomiopatia de etiologia chagásica em 6 pacientes (17%). Sabe-se que nessa população com doença de Chagas, o efeito vagotônico habitual e benéfico do condicionamento físico não é frequentemente observado porque ocorre deposição de anticorpos no sistema de condução que por sua vez promove dessensibilização de neuroreceptores cardíacos com comprometimento precoce do controle vagal e disfunção autonômica nesses pacientes (Sousa et al., 2009, Nascimento et al., 2014, Ribeiro et al., 2007). Algumas condições impedem a avaliação da VFC como a presença de FA crônica, que ocorreu em 5 pacientes (14%), e de marca-passo em 7 pacientes (20%) devido à inconsistência de sinal biológico ou pela ritmicidade mecânica. Dessa forma, ainda são necessários estudos com maior número de pacientes com IC para investigar as alterações autonômicas associadas à combinação de modalidades de exercício.

Em relação à função pulmonar, os nossos pacientes apresentaram uma prevalência de 38 a 62% de padrão ventilatório restritivo grau leve a moderado e estes resultados são similares a populações de pacientes com IC de outros estudos (Olson et al., 2007 e Silva et al., 2011). Nossos pacientes apresentaram cardiomegalia observada pelo diâmetro aumentado dos ventrículos e histórico de descompensação cardíaca prévios. Porém, não podemos garantir o número de episódios de descompensação assim como outras causas que possam ter influenciado a ocorrência de padrão ventilatório restritivo nos nossos pacientes.

O pH do EBC tem sido analisado para avaliar a acidificação do fluido que recobre as vias aéreas, particularmente, em tabagistas e pacientes com asma, fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica (Paget-Brown et al., 2006, Koczulla et al., 2009, Lima et al., 2013, Nicola et al., 2014, Konstantinidi et al., 2015), mas ainda é muito pouco estudado em pacientes com cardiopatias. No presente estudo, os pacientes com IC crônica estável apresentaram um pH médio do EBC de $8,05 \pm 0,50$. Esse valor é similar ao de sujeitos saudáveis já descritos na literatura entre 7,80 e 8,20 (Paget-Brown et al., 2006, Koczulla et al., 2009, Lima et al., 2013, Nicola et al., 2014). Recentemente, Pappas et al. (2014) mostraram que a descompensação da IC está associada com inflamação pulmonar, além de excesso de líquido e descompensação hemodinâmica. O fluido que recobre as vias aéreas torna-se mais ácido quando há inflamação pulmonar e em pacientes com

IC, a inflamação pulmonar pode ser uma resposta direta de lesão mecânica da barreira alvéolo-capilar e do aumento da permeabilidade. O estudo de Pappas et al. (2014) mostrou também que o pH de pacientes com IC crônica estável são similares a sujeitos saudáveis, resultados semelhantes ao nosso estudo que também avaliou pacientes com IC estáveis. Em relação ao TMC, observamos 74% dos pacientes com valores dentro da normalidade (STT < 12 min e diferente de zero) (Oliveira-Maul et al., 2013). Na população geral, o STT está normal em 75 a 80% da população. Dessa forma, os nossos pacientes apresentaram-se com condições normais de mecanismos de defesa primário (TMC e pH). Entretanto, estudos mais aprofundados e com maior número de pacientes são necessários para a devida compreensão desses biomarcadores de inflamação de vias aéreas na população de cardiopatas.

Intervenções terapêuticas ou preventivas como o treinamento muscular inspiratório tem sido utilizado em pacientes com IC classe funcional NYHA II e III para melhorar a tolerância ao exercício, a capacidade funcional e a qualidade de vida desses pacientes (Cahalin et al., 2013, Bosnak-Guclu et al., 2011). Apesar de muitos estudos na literatura discutirem sobre diferentes intensidades de trabalho dos programas que envolvem exercício aeróbio para pacientes com IC, o uso de diferentes cargas de trabalho para treinar os músculos inspiratórios e músculos periféricos ainda necessita de esclarecimentos. Na literatura há diversos programas de treinamento muscular inspiratório desenvolvidos para pacientes com IC de frequência diária porém com grandes variações dos elementos de treinamento como duração entre 6 e 12-semanas, carga de trabalho inspiratório entre 20 e 40% da P_{lmáx}, assim como o número de sessões por dia entre 1 a 2 e duração de cada sessão entre 15 e 30 minutos. Os resultados relatados nesses estudos são benéficos, como aumento da P_{lmáx} variando de 24 a 110% (Cahalin et al., 1997, Johnson et al., 1998, Weiner et al., 1999, Laoutaris et al., 2004, Dall' Ago et al., 2006).

Considerando a gravidade e as limitações funcionais dos nossos pacientes, muitos deles em fila de transplante cardíaco, utilizamos a carga de trabalho inspiratório a 15% da P_{lmáx} reajustada a cada 2-semanas como uma carga baixa de treinamento resistido inspiratório e observamos um efeito benéfico e significativo desse treinamento na nossa população, com melhora de 24% na força muscular

inspiratória após 6-semanas. Uma carga fixada em 15% da P_{Imáx} de trabalho inspiratório foi utilizada em outros estudos como grupo controle ou sham e não resultou em mudanças na força inspiratória (Johnson et al., 1998 e Bosnak-Guclu et al., 2011). Entretanto, os resultados do nosso estudo sugerem que 15% da P_{Imáx} reajustada a cada 2-semanas pode ser uma carga de trabalho factível e eficiente para treinar os músculos inspiratórios, constituindo-se dessa forma em uma estratégia interessante para pacientes com IC debilitados.

A carga de trabalho moderada (30% da P_{Imáx} prevista) utilizada em nosso estudo no grupo TMI melhorou a força muscular inspiratória em 34% mais precocemente, com apenas 2-semanas de treinamento. Adicionalmente, o TMI melhorou a força muscular expiratória em 26%. Outros estudos com carga de trabalho inspiratório igual ou maior que 30% da P_{Imáx} prevista mostram melhora de 13 a 56% na força muscular expiratória (Cahalin et al., 1997, Johnson et al., 1998, Weiner et al., 1999, Laoutaris et al., 2004, Dall' Ago et al., 2006). Os achados de aumento da P_{Emáx} do presente estudo podem ser explicados por alguns aspectos. Durante o treinamento muscular inspiratório, os pacientes exalaram através de bucal do resistor linear, o que pode ter imposto certa carga de trabalho sobre os músculos expiratórios. Outra possível explicação pode ser que a carga moderada de treinamento (30% da P_{Imáx}) tenha induzido uma maior ventilação pulmonar e aumento de fluxo de ar. A ventilação forçada ativa os músculos intercostais internos e abdominais, que são músculos expiratórios. Portanto, uma carga moderada de trabalho inspiratório pode ser benéfica para o aumento da força muscular expiratória. A melhora de força muscular respiratória (inspiratória e expiratória) pode facilitar uma melhora da capacidade funcional e dessa forma reduzir os sintomas dos pacientes com IC, como tem sido observado na doença pulmonar obstrutiva crônica (Lisboa et al., 1994).

Os dois programas de treinamento com intensidade baixa e moderada induziram uma magnitude menor de melhora da P_{Imáx} comparada com outros estudos (Dall' Ago et al., 2006, Stein et al., 2009) que treinaram somente pacientes com fraqueza muscular inspiratória (P_{Imáx} < 70 % dos valores previstos). No presente estudo, 18 pacientes (51%) tinham fraqueza muscular inspiratória no basal. Oito pacientes (57%) submetidos aos programas de treinamento combinado, 4 do grupo TBI e 4 do TMI, alcançaram aumento de 24 a 33% na força muscular

inspiratória, resultados similares a estudos prévios em pacientes com IC (Johnson et al., 1998, Weiner et al., 1999, Laoutaris et al., 2004, Dall' Ago et al., 2006, Bosnak-Guclu et al., 2011). Também observamos que mesmo os pacientes com força muscular inspiratória preservada aumentaram a PImáx entre 36 e 48% após 8-semanas de treinamento. Por outro lado, os pacientes que não treinaram apresentaram piora de 8% da PImáx. Esses dados reunidos mostram os efeitos benéficos dos treinamentos propostos em nosso estudo.

Tarefas comuns da vida diária requerem demandas físicas pequenas, porém algumas vezes, esta demanda também pode ser de moderada à intensa. Desta forma, exercícios resistidos periféricos podem contribuir para o ganho de força no tratamento de pacientes com IC mais limitados. Há evidências de que o treinamento resistido dinâmico é seguro e induz a alterações funcionais, histoquímicas e metabólicas no músculo esquelético dessa população (Pu et al., 2001, Tyni-Lenné et al., 2001). O presente estudo demonstrou que uma carga fixa de 0,5 Kg utilizada como um programa de TBI foi suficiente para melhorar a força de MMSS de forma semelhante ao TMI (50% 1RM). Entretanto, os pacientes submetidos ao TMI alcançaram ganhos de força de MMSS mais precocemente que os do grupo TBI (2-semanas vs 4-semanas, respectivamente). Em relação à força de MMII, ambos os grupos TBI e TMI apresentaram aumento de 17% na força de quadríceps, mas pelo teste de 1RM, apenas o grupo TMI apresentou melhora com 4-semanas de treinamento. Ambas as cargas de treinamento de MMII utilizadas em nosso estudo (0,5 kg ou 50% 1RM) foram menores que as cargas usadas em outros estudos (60 a 80% do 1RM (Pu et al., 2001, Palevo et al., 2009). Porém, a magnitude de melhora da força dos MMII dos nossos pacientes (17 a 48%) foi semelhante à melhora desses estudos (23 a 43%). Com esses resultados, devemos considerar que a aplicação de um programa de TBI pode ser interessante para pacientes com IC NYHA II-III, já que para alguns pacientes as cargas de trabalho com intensidade moderada podem ser difíceis para iniciar o treinamento muscular resistido periférico. O TBI pode ser executado mais facilmente e facilitar a adesão do paciente ao programa de reabilitação cardíaca.

Nosso programa combinado de 8-semanas, TBI ou TMI, pode ajudar os pacientes com IC a melhorar suas habilidades na execução de atividades do cotidiano com menor gasto energético. A combinação de treinamento muscular

inspiratório e periférico provavelmente induziu um aumento de fluxo sanguíneo muscular com melhora da função muscular. Existem evidências de que o treinamento inspiratório tem um papel importante no aumento do fornecimento de oxigênio ao diafragma com redução de acúmulo de metabólitos nos músculos respiratórios assim como melhora a resposta vasodilatadora periférica (Witt et al., 2007, Chiappa et al., 2008, Cahalin et al., 2013). Nós acreditamos que a combinação de treinamento muscular inspiratório e periférico que induziu melhora da força muscular inspiratória e da força muscular periférica, por sua vez deve ter contribuído para a melhora na tolerância ao exercício observada pelo melhor desempenho no TC6M após 8-semanas, com aumento de 9% a 16% na distância percorrida. O aumento médio na distância foi de 49 metros em ambos grupos, TBI e TMI. Esse valor é clinicamente significativo de acordo com a distância mínima relatada na literatura de 32 metros para pacientes com IC (Shoemaker et al., 2013). A melhora clínica nos grupos treinados foi constatada pela melhora da classe funcional da NYHA, notadamente no grupo TMI (46%) comparado ao TBI (30%). Nós especulamos que a combinação do ganho precoce de força muscular inspiratória e periférica somada a melhora da força expiratória atingida pelo grupo TMI possa ter contribuído para a redução de sintomas e, conseqüentemente, melhora da classe funcional da NYHA desses pacientes.

A maioria dos estudos (58%) que avaliou o impacto de programas de exercícios em pacientes com IC em recente revisão sistemática mostrou melhora na qualidade de vida dos grupos treinados com relação aos controles e nenhum estudo mostrou piora (Taylor et al., 2014). Considerando-se outros estudos que avaliaram o treinamento muscular inspiratório em pacientes com IC, melhora mais acentuada de 19 a 77% na qualidade de vida foi reportada nos grupos treinados em relação aos controles (Cahalin et al., 1997, Johnson et al., 1998, Weiner et al., 1999, Laoutaris et al., 2004, Dall' Ago et al., 2006). Em nosso estudo, os pacientes dos três grupos Controle, TBI e TMI relataram melhora entre 24% e 47% na qualidade de vida avaliada pelo questionário de Minnesota, específico para pacientes com IC. Também por meio de um questionário geral de qualidade de vida SF-36 observamos o mesmo relato de melhora nos três grupos Controle, TBI e TMI nos componentes físico (3, 11 e 15%, respectivamente) e componente mental (2, 25 e 6%, respectivamente). Nesse aspecto, devemos considerar que os nossos

resultados de melhora na qualidade de vida dos grupos TBI e TMI são similares a outros estudos de treinamento muscular inspiratório independentemente do tempo de tratamento mais prolongado (12 e 10-semanas, por exemplo) comparado com o nosso (8-semanas), assim como do tamanho da amostra de cada grupo (menor no nosso estudo) comparado com outros (Dall' Ago et al., 2006, Laoutaris et al., 2004). Por outro lado, observamos também uma melhora de qualidade de vida dos pacientes do grupo Controle, sem intervenção de um programa combinado de treinamento. Nós hipotetizamos que essa resposta possa estar associada a alguns fatores como: receber tratamento padrão da instituição constituído de acompanhamento médico periódico, assistência farmacológica completa e suporte nutricional, participar de três encontros presenciais com nossa equipe durante as 8-semanas para a realização das avaliações, assim como obter orientações de autocuidado e de controle de ingesta líquida e de cloreto de sódio.

Nosso estudo contém limitações. Nós testamos apenas a combinação dos treinamentos muscular inspiratório e muscular resistido periférico com baixa e moderada intensidades e não incluímos o exercício aeróbio. Entretanto, o treinamento aeróbio pode ser um desafio para pacientes com IC acometidos por dispneia e fraqueza muscular importante, especialmente no início do programa de reabilitação. O treinamento aeróbio pode ser complexo para pacientes com IC de moderada a grave devido à maior demanda do sistema cardiovascular e a necessidade de equipamentos especializados (cicloergômetros ou esteiras), disponibilidade de vaga em centros de reabilitação cardíaca e maior necessidade de profissionais na assistência às sessões de treinamento supervisionado (2-3x sessões/semana). A vantagem do treinamento proposto em nosso programa é a utilização de dispositivos simples, de fácil manipulação e baixo custo e que demandou supervisão esporádica (a cada 2-semanas).

Notadamente, o TBI requer um período de treinamento maior que o TMI para obter resultados semelhantes de ganho de força inspiratória, força periférica e capacidade funcional, entretanto, o resultado final após 8-semanas foi semelhante ao atingido pelo grupo TMI. A relevância clínica deste estudo é que uma carga de trabalho inspiratório e muscular periférico de baixa intensidade pode ser utilizada como uma abordagem inicial em programas de reabilitação para pacientes com IC debilitados, incluindo pacientes em espera de transplante cardíaco, para melhorar

a força muscular inspiratória, a força muscular periférica e a capacidade funcional em um curto período de 8-semanas.

6 Conclusão

6. Conclusão

O presente estudo mostrou que pacientes com IC NYHA II e III submetidos a um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e muscular resistido periférico melhora a força muscular inspiratória e periférica e a distância caminhada.

Um programa de treinamento combinado de moderada intensidade pode, além de melhorar a força muscular inspiratória e periférica e a distância caminhada em período de tempo menor, melhorar a força muscular expiratória, a sintomatologia e a classe funcional desses pacientes.

Um programa de treinamento combinado de baixa intensidade induz resultados similares de ganho de força inspiratória, de força periférica e de capacidade funcional comparado com moderada intensidade. Dessa forma, um programa combinado de baixa intensidade pode ser utilizado como uma abordagem inicial em programas de reabilitação para pacientes com IC debilitados incluindo pacientes em espera de transplante cardíaco para melhorar a força muscular inspiratória e periférica e a capacidade funcional em um período de 8-semanas.

7. Anexos

Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11 de Abril de 2013, **APROVOU** o(s) documento(s) abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº 232/12, intitulado: "EFEITOS DE UM PROGRAMA COMBINADO DE TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO E DE FORTALECIMENTO MUSCULAR PERIFÉRICO NA CAPACIDADE RESPIRATÓRIA, CAPACIDADE FUNCIONAL, NA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA" apresentado pelo DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL.

•Adendo datado de 15.03.2013 referente a prorrogação do estudo; inclusão de reavaliações e inclusão dos pesquisadores: Dr. Renato Murayama; Dra. Lays Magalhães Braga; Dra. Angela Rúbia C Neves Fuchs; Dr. Luiz Eduardo Mastrocola

Pesquisador (a) Responsável: **Naomi Kondo Nakagawa**

CEP-FMUSP, 11 de Abril de 2013.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fm@usp.br

Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA /RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:IDENTIDADE:.....

SEXO : .M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº..... APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “**Efeitos de um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e de fortalecimento muscular periférico na capacidade respiratória, capacidade funcional e na qualidade de vida de indivíduos com insuficiência cardíaca avançada.**”

PESQUISADOR : Naomi Kondo Nakagawa.

CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL

Nº 5076-F

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Defesa Pulmonar e Microcirculação da FMUSP.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos.

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): O(a) sr.(a) está sendo convidado(a) para participar desse estudo que avaliará os efeitos de exercícios dos músculos respiratórios e dos músculos dos braços e das pernas na sua capacidade de realizar atividades da sua vida diária como caminhada e de levantar peso (como carregar uma sacola) e na qualidade de sua vida, assim como mudanças no sangue. **2** – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: Caso o(a) sr.(a) queira participar desse estudo, será avaliado(a) por um médico e por um fisioterapeuta em 5 visitas de 1 hora a cada 2 semanas, totalizando 8 semanas de acompanhamento. Nós coletaremos os seus dados pessoais e de saúde geral no começo e no final do estudo. Durante as visitas, faremos avaliações da sua pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação do sangue e temperatura corporal. O(a) sr.(a) realizará alguns testes de força dos músculos da respiração e dos braços e pernas. Será coletada uma amostra de sangue do seu braço e uma parte será analisada imediatamente e outra parte ficará armazenada no Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, e será mantida em banco de materiais biológicos podendo ser usado em pesquisas futuras. Coletaremos também uma amostra de catarro por meio de lavagem do nariz com soro fisiológico e o ar que sai dos seus pulmões com um aparelho conectado à sua boca. Durante o estudo, o(a) sr.(a) realizará exercício

respiratório com um aparelho, durante 30 minutos por dia. Também fará exercícios com peso de mão e de perna adaptado ao sr(a). O sr(a) poderá ser inserido(a) em um dos dois grupos de estudo: (1) grupo de exercícios de intensidade baixa, chamado grupo controle ou placebo, que realizará exercícios respiratórios com carga baixa e peso baixo para exercícios de braços e pernas ou (2) grupo treinamento combinado, que realizará exercícios com carga um pouco maior e força um pouco maior dos braços e pernas. Entregaremos uma cartilha com instruções para seu acompanhamento no primeiro dia do estudo. Todos os exercícios deverão ser realizados todos os dias preferencialmente no mesmo horário. A duração do estudo será de oito semanas, e realizaremos encontros a cada duas semanas para repetirmos os testes e avaliarmos o tratamento.

3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos: Você poderá ficar um pouco cansado durante algum teste realizado, porém, se isso acontecer, daremos o tempo necessário para descanso. Poderá sentir um leve desconforto (dor) durante a coleta do sangue, podendo ficar com uma pequena mancha roxa no local da picada da agulha.

4 – Benefícios para o participante: o(a) sr(a) poderá experimentar se, após o programa de exercícios proposto, terá ganhado mais força para realizar as tarefas do seu dia a dia, para respirar, diminuindo a sensação de falta de ar e melhorar sua qualidade de vida.

5 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: há algumas técnicas de avaliações alternativas mas que são mais caras e exigem maior esforço do(a) sr(a), como a esteira ou bicicleta ergométrica, porém estes equipamentos exigem maior esforço do(a) sr(a) e supervisão da nossa parte.

6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, o(a) sr(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Naomi Kondo Nakagawa que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 455 sala 1150. Telefone(s) (11) 30618529, (11) 99450626 ou Dra. Tatiana Satie Kawauchi Telefones (11) 8521-6200 ou Dra. Iracema loco K. Umeda (11) 9610-8283. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar. tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004– E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

7 – O paciente

terá: (1) acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para tirar dúvidas; (2) liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso prejudique à continuidade da assistência; (3) todos os dados serão mantidos em segredo. **8 – Despesas e compensações:** não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Acredito ter sido informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo **“Efeitos de um programa combinado de treinamento muscular inspiratório e de fortalecimento muscular periférico na capacidade respiratória, na capacidade funcional e na qualidade de vida de indivíduos com insuficiência cardíaca avançada.”**

Eu discuti com a Dra Naomi Kondo Nakagawa e Dra. Tatiana Satie Kawauchi sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar. Concordo voluntariamente em participar e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante Data ____ / ____ / ____
legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo C. Questionário Geral e Avaliações

Referência: _____ Médico: Dr. _____

Nome: _____

End: _____

Bairro: _____ Cep: _____ Cidade: _____ Estado: _____

Tel: () _____ Cel: () _____ Email: _____

RG: _____ CPF: _____ Nasc: __/__/____.

Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Procedência (cidade/estado): _____

Profissão: _____ Aposentadoria: _____

Tabagista: ☐ Sim ☐ Não ☐ ExTempo: __anosQtdd: __ cig/dia Parou: _____

Antecedentes pessoais: _____

Escolaridade: _____.

Etiologia da IC: _____

Tempo de diagnóstico: _____

Realiza tratamento na instituição há: _____

FEVE: _____ (data último ECO): __/__/____ NYHA: _____

Rx: _____ (__/__/____)

Internações recentes (último ano): _____

Ausculta Pulmonar: _____

Medicamentos/dose: _____

Data da receita:	Data da receita:	Data da receita:

	Basal	2-sem	4-sem	6-sem	8-sem
Data:					
Hora:					
Altura/ Peso:					
T° Ambiente					
UR					
FC					
SpO ₂					
T° Corporal					
f (rpm)					
PA (PAS/PAD)					
Circ.pé (D/E)					
Circ.pant (D/E)					
PI _{max}					
PI%pred					
Carga TMI					
PE _{max} (cmH ₂ O)					
PE%pred					
1 RM (FC)					
Carga MMSS					
1RM (EJ)					
Carga MMII					
Hand Grip (D/E)					
Força Extensão Joelho (D/E)					
Dist joelho/tornoz		Dextro/ Canhoto			
Sacarina (D/E)					
EBC (pH)					
TC6M (m)					
TC6M%pred					
QV (MLHF)					

SF36 (SCF)					
SF36 (SCM)					

TC6M:

Basal	R	2`	4`	6`	Rec
FC					
PAS					
PAD					
SpO ₂					
Borg p					
Borg d					

8 semanas	R	2`	4`	6`	Rec
FC					
PAS					
PAD					
SpO ₂					
Borg p					
Borg d

Anexo D. Questionário Internacional de Atividade Física

Nome: _____ Data: ____/ ____/ ____

Idade: ____ Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.

Quantas horas você trabalha por dia: ____

Quantos anos completos você estudou: ____

De forma geral sua saúde está:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2:**

Transporte

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, **como parte do seu trabalho**? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1d.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu**

trabalho ?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

- 1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 2a.**

- 1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

- 2a. O quanto você andou na ultima semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para questão 2c**

- 2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA andando de carro, ônibus, metrô**

ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na ultima semana.

- 2c. Em quantos dias da ultima semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias da ultima semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3c.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**? _____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para questão 3e.

- 3d.** Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

- 3e.** Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a seção 4.

- 3f.** Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo

no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

- 4a.** Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da última semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre**?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para questão 4c

- 4b.** Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4e.**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no

total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da última semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre**

por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para seção 5.**

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana?**

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana?** _____ horas _____ minutos

Anexo E. Questionário de qualidade de vida SF36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Pouco Melhor	Quase a Mesma	Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3

g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Modera- rada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Modera- damente	Bastante	Extrema- mente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algum a parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6

d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
--	----------------------------	--------------------------------	---------	---------------------------	-----------------------

a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo F. Questionário de qualidade de vida de Minnesota

Durante o último mês seu problema cardíaco o impediu de viver como você gostaria por quê?

1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas?	
2. Obrigando você a se sentar ou deitar durante o dia?	
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difícil?	
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil?	
5. Tornando suas saídas de casa difícil?	
6. Tornando difícil dormir bem a noite?	
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difícil?	
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil?	
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difícil?	
10. Tornando sua atividade sexual difícil?	
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta?	
12. Causando falta de ar?	
13. Deixando você cansado, fadigado ou com pouca energia?	
14. Obrigando você a ficar hospitalizado?	
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos?	
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações?	
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos?	
18. Fazendo você sentir falta de autocontrole da sua vida?	
19. Fazendo você se preocupar?	
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas?	
21. Fazendo você sentir-se deprimido?	
TOTAL:	

Pontuação:

Não	Muito pouco				Demais
0	1	2	3	4	5

Anexo G. Classificação Funcional pela NYHA**Specific Activity Scale – SAS Avaliação da NYHA**

8 Referencias

8. Referências

1. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, Poerschke D, Hansen D, Dritsas A, 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(5):574-82.
2. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, Houston-Miller N, Kitzman DW, Mancini DM, et al. Cardiac Rehabilitation Exercise and Self-Care for Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure.* 2013;1(6):540-7.
3. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):687-708.
4. American Thoracic Society (ATS) statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
5. Barreto ACP, Drumond Neto C, Mady C, Albuquerque DC, Brindeiro Filho DF, Braile DM, et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(supl IV):5-6.
6. 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.
7. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-Year exercise training in chronic heart failure. A randomized controlled trial. *J Am Col Cardiol.* 2012;60(16):1521-8.
8. Bittner V, Weiner OH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA.* 1993;270(14):1702-7.
9. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1):1-71.

10. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):1-33.
11. Bohannon RW, Bubela DJ, Wang YC, Magasi SR, Gershon RC. Adequacy of belt-stabilized testing of knee extension strength. *J Strength Cond Res.* 2011;25(7):1963-7.
12. Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang YC, Gershon RC. Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve.* 2012;46(4):555-8.
13. Borg GA. Perceived exertion. *Exerc Sport Sci Rev.* 1974;2:131-53.
14. Bosnak-Guclu M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Tulumen E, Aytemir K, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respir Med.* 2011;105(11):1671-81.
15. Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results of a pilot clinical trial. *Phys Ther.* 1997;77(8):830-8.
16. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, Myers J, Cipriano G, Chiappa G. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expt Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(2):161-77.
17. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1):39-44.
18. Cepelak, Dodig S. Exhaled breath condensate: a new method for lung disease diagnosis. *Glin Ghem Lab Med.* 2007;45(8):945-52.
19. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A Rapid Bedside Test for B-Type Peptide Predicts Treatment Outcomes in Patients Admitted for Decompensated Heart Failure: A Pilot Study. *J Am Col Cardiol.* 2001;37(2):386-91.
20. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising

- limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1663-71.
21. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
22. Coats AJ. The muscle hypotesis of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28:2255-62.
23. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
24. Dall'Ago P, Chiappa GRS, 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(4):757-63.
25. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):210-37.
26. Diretrizes da Associação Brasileira de Cardiologia sobre arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2002(79), supl V:7-16.
27. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5Pt1):1384-97.
28. Feiereisen P, Delagardelle C, Vaillant M, Lasar Y, Beissel J. Is strength training the more efficient training modality in chronic heart failure? *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(11):1910-7.
29. Fisher, LD, van Belle G. *Biostatistics*. New York: John Wiley & Sons; 1993.
30. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004;125(2):669-82.
31. Gielen S, Laughlin MH, O'Conner C, Duncker DJ. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57:347-55.
32. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981;64(6):1227-34.

33. Goto DM, Torres GM, Seguro AC, Saldiva PH, Lorenzi-Filho G, Nakagawa NK. Furosemide impairs nasal mucociliary clearance in humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;170(3):246-52.
34. Horvath, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005;26(3):523-48.
35. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJM. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:1249-53.
36. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2183-92.
37. Koczulla R, Dragonieri S, Schit R, Bals R, Gauw SA, Vogelmeier C, et al. Comparison of exhaled breath condensate pH using two commercially available devices in healthy controls, asthma and COPD patients. *Respir Res*. 2009;10:78.
38. Konstantinidi EM, Lappas AS, Tzortzi AS, Behrakis PK. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *Scientific World Journal*. 2015: 435160.
39. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(6):389-96.
40. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, Panagiotakos DB, Kallistratos MS, Doulaptsis C, 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*. 2013;167:1967-72.
41. Lagerström C, Nordgren B. On the reliability and usefulness of methods for grip strength measurement. *Scand J Rehabil Med*. 1998;30(2):113-9.
42. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402.
43. Lima TM, Kazama CM, Koczulla AR, Hiemstra PS, Macchione M, Fernandes ALG, et al. pH in the exhaled breath condensate and nasal lavage as a

- biomarker of air pollution-related inflammation in street traffic-controllers and office-workers. *Clinics*. 2013;68(12):1488-94.
44. Lisboa C, Muñoz T, Beroiza T, Leiva A, Cruz E. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads with a threshold device. *Eur Respir J*. 1994;7:1266-74.
45. Lorga A, Lorga Filho A, D'Ávila A, Rassi-Jr A, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of patients with heart arrhythmia. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(5):7-50.
46. Mallery LH, MacDonald EA, Hubley-Kozey CL, Earl ME, Rockwood K, MacKnight C. The feasibility of performing resistance exercise with acutely ill hospitalized older adults. *BMC Geriatr*. 2003;3(3):1-34.
47. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(4):972-81.
48. Mandic S, Myers J, Selig SE, Levinger I. Resistance versus aerobic exercise training in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(1):57-64.
49. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Eng J Med*. 1971;285(26):1441-6.
50. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005;365:1877-89.
51. Mello PR, Guerra GM, Borile S, Rondon MU, Alves MJ, Negrão CE, 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(5):255-61.
52. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kubler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure. Clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-8.
53. Meyer K. Resistance exercise in chronic heart failure – Landmark studies and implications for practice. *Clin Invest Med*. 2006;29(3):166-9.
54. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

55. Moher D, Hopewellb S, Schulzc KF, Montorid V, Gotzsche PC, Devereauxf PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1-37.
56. Murad K, Brubaker PH, Fitzgerald DM, Morgan TM, Goff DC, Soliman EZ, et al. Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Congest Heart Fail*. 2012;18(4):192-7.
57. Nakagawa NK, Nakao M, Goto DM, Saraiva-Romanholo BM. Air pollution and non-invasive respiratory assessments. In: Esquinas AM, ed. *Applied Technologies in Pulmonary Medicine*. Basel: Karger AG. 2011:223-230.
58. Nascimento BR, Lima MMO, Nunes MCP, Alencar MCN, Costa HS, Pinto-Filho MM, et al. Efeitos do treinamento físico sobre a variabilidade da frequência cardíaca na cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):201-8.
59. 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(6):719-27.
60. Nicola ML, Carvalho HB, Yoshida CT, Anjos FM, Nakao M, Santos Ude P, et al. Young "healthy" smokers have functional and inflammatory changes in the nasal and the lower airways. *Chest*. 2014;145(5):998-1005.
61. Oliveira-Maul JP, Carvalho HB, Goto DM, Maia RM, Fló C, Barnabé V, et al. Aging, diabetes and hypertension are associated with decreased nasal mucociliary clearance. *Chest*. 2013;143(4):1091-7.
62. Olson TP, Beck KC, Johnson BD. Pulmonary function changes associated with cardiomegaly in chronic heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(2):100-7.
63. Padula CA, Yeaw E, Mistry S. A home-based nurse-coached inspiratory muscle training intervention in heart failure. *Appl Nurs Res*. 2009;22:18-25.
64. Paget-Brown AO, Ngamtrakulpanit L, Smith A, Bunyan D, Hom S, Nguyen A, et al. Normative data for pH of exhaled breath condensate. *Chest*. 2006;129(2):426-30.
65. Palevo G, Keteyian SJ, Kang M, Caputo JL. Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29(5):294-8.

66. Pappas LK, Giannopoulos G, Loukides S, Gavrielatos G, Athanasopoulou E, Alexanian IP, et al. Exhaled breath condensate in acute and chronic heart failure: new insights into the role of lung injury and barrier dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):342-45.
67. Pavia D, Bateman JR, Lennard-Jones AM, Agnew JE, Clarke SW. Effect of selective and non-selective beta blockade on pulmonary function and tracheobronchial mucociliary clearance in healthy subjects. *Thorax*. 1986;41(4):301-5.
68. Pereira CA, Neder JA. Guidelines for pulmonary function testing. *Braz J Pulmonol*. 2002;28(3):S1–S82.
69. Pereira MIR, Gomes PSC. Muscular strength and endurance tests: reliability and prediction of one repetition maximum - Review and new evidences. *Rev Bras Med Esporte*. 2003;9(5):336-46.
70. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, Ciccoira M, Corra U, Dalla Libera L, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(6):637-42.
71. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-25.
72. Pinheiro JC, Bates DM. Mixed-Effects Models in S and S-PLUS. New York: Springer; 2004.
73. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 2001;90(6):2341-50.
74. Quirce S, Lemiere C, de Blay F, dei Pozo V, Gerth Van Wijk R, Maestrelli P, et al. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy*. 2010;65(4):445-58.
75. 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(4):1017-25.

76. Ribeiro AL, Gimenez IE, Hernandez CC, Carvalho AC, Teixeira M, Guedes VC, et al. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2007;117(1):59-63.
77. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. Contribuição da musculatura inspiratória na limitação ao exercício na insuficiência cardíaca: mecanismos fisiopatológicos. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(4):261-7.
78. Rossi-Neto JM. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2004;14(1):1-10.
79. Sandek A, von Haehling S, Anker SD. Muscle in heart disease: highlights from the European Society of Cardiology's Annual Meeting 2012. *Int J Cardiol.* 2012; 161(3):126-9.
80. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2013;24(3):21-9.
81. Silva JDD, Lima CSF, Reinaux CMA, Brandão DC, Andrade AD. Repercussões da cardiomegalia na função pulmonar de indivíduos adultos com insuficiência cardíaca crônica: uma revisão sistemática. *Fisioterapia e Pesquis.* 2011;18(1):84-91.
82. Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):1-51.
83. Sousa L, Rocha MO, Britto RR, Lombardi F, Ribeiro AI. Chagas disease alters the relationship between heart rate variability and daily physical activity. *Int J Cardiol.* 2009;135(2):257-9.
84. Stein R, Chiappa GR, Guths H, Dall'Ago P, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29(6):392-5.
85. Stolf NAG, Moreira LFP. Tratamento cirúrgico da Insuficiência Cardíaca In: Nobre F, Serrano-Jr CV. *Tratado de Cardiologia da SOCESP.* 1ª ed. Barueri/São Paulo: Manole; 2005.
86. Strassburg S, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(10):1938-47.

87. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;27(4)4.
88. Tyni-Lenné R, Dencker K, Gordon A, Jansson E, Sylvén C. Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(1):47-52.
89. Valkenet K, Van de Port IG, Dronkers JJ, de Vries WR, Lindeman E, Backx FJ. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2011;25(2):99-111.
90. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
91. Volaklis KA, Tokmakidis SP. Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports Med*. 2005;35(12):1085-103.
92. Weiner P, Waizman J, Magadle R, Berar-Yanay N, Pelled B. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol*. 1999;22:727-32.
93. Whellan DJ, Anil N, Malcolm A, Starr AZ, James H, Gerald F, et al. Benefit of exercise therapy for systolic heart failure in relation to disease severity and etiology-findings from the HF-ACTION study. *Am Heart J*. 2011;162(6):1003-10.
94. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima COC, Viecili PRN, Stein R, Ribeiro JP. Additional inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorrespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J*. 2009;158(5):768.e1-7.
95. Witt JD, Guenette JÁ, Rupert JL, McKenzie DC, Sheel AW. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol*. 2007;583(3):1019-28.
96. Wong E, Selig S, Hare DL. Respiratory muscle dysfunction and training in chronic heart failure. *Heart Lung Circ*. 2011;20:289-94.

9 Apêndices

Full word count: 5.255

**COMBINED INSPIRATORY AND RESISTANCE TRAINING IMPROVES
RESPIRATORY AND PERIPHERAL MUSCLE STRENGTH AND FUNCTIONAL
CAPACITY IN HEART FAILURE PATIENTS**

Kawauchi TS¹, Umeda IIK², Braga LM¹, Mansur AP³, Rossi-Neto JM², Sousa
AGMR², Hirata MH², Cahalin L⁴, Nakagawa NK¹

Author affiliations:

1. Department of Physiotherapy, Communication Science and Disorders, Occupational Therapy, LIM 34, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil
2. Dante Pazzanese Institute of Cardiology São Paulo State, São Paulo, Brazil
3. Heart Institute, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil
4. Physical Therapy Department, University of Miami, Florida, USA

Corresponding author

Prof. Dr. Naomi Kondo Nakagawa

Av. Dr Arnaldo, 455 room 1150. São Paulo, SP. Zip code: 01246-930. Brazil.

Office phone number: +55 11 3061-8529 Fax: +55 11 3068-0072.

Sources of support: This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2013/13598-1). The funder had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Short title: Low-resistance muscle training is efficient in HF

Key words: heart failure, inspiratory muscle training, resistance training, rehabilitation, exercise.

Abstract

Background: We hypothesized that low and moderate inspiratory and resistance training (LRT and MRT, respectively) would result in the following general improvements in chronic heart failure (HF) patients: respiratory and peripheral muscle strength, functional capacity, and quality of life. **Methods:** Thirty-five patients (age 55 ± 8 years, New York Heart Association [NYHA] II/III, left ventricular ejection fraction [LVEF] $29 \pm 6\%$) were randomly assigned to a non-exercise control group ($n=9$), an LRT group ($n=13$, 15% maximal inspiratory workload and 0.5 kg of peripheral muscle workload), or an MRT group ($n=13$, 30% maximal inspiratory workload and 50% of 1 repetition maximum peripheral muscle workload). Both training programs consisted of 45 min of daily exercise 7 days/week in an 8-week program. We assessed quality of life using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, respiratory muscle strength, peripheral muscle strength, pulmonary function using spirometry, functional capacity during a 6-min walking test, and HF symptoms based on the NYHA functional class. **Results:** All three groups showed similar improvements in quality of life. The LRT and MRT programs improved inspiratory muscle strength, peripheral muscle strength, and walking distance. MRT also improved expiratory muscle strength and NYHA functional class in HF patients. **Conclusions:** Moderate combined resistance training improves inspiratory, expiratory, and peripheral muscle strength; walking distance and NYHA functional class in HF patients. However, the low-workload inspiratory- and resistance-training program also improved inspiratory and peripheral muscle strength and walking distance, thus demonstrating that LRT can be an efficient rehabilitation method in debilitated HF patients and patients awaiting cardiac transplantation.

Introduction

Chronic heart failure (HF) is a multisystemic syndrome that is characterized by the inability of the heart to maintain tissue metabolic demands, and it results in dyspnea, early fatigue, exercise intolerance, and decreased life expectancy [1, 2, 3]. Approximately 23 million people are living with HF worldwide, primarily elderly people over 65 years old. HF is the final common pathway of several cardiovascular diseases, such as ischemic disease, idiopathic dilated cardiomyopathy, Chagas disease, and valve disease [4].

Damage to the myocytes and extracellular matrix initially leads to changes in heart size, shape, and function, as well as ventricular remodeling, which causes electrical instability and ventilatory, vascular, renal, hematological, and muscle changes that yield greater myocardial damage. Ventricular dysfunction may reduce blood flow to skeletal and respiratory muscles, which results in protein catabolism and loss of muscle mass [1, 4]. These changes may cause early muscle fatigue, dyspnea, hyperventilation, and increased sympathetic activation, which is linked to decreased vagal tone and greater catabolite production. Evidence suggests that exercise to counteract these negative effects improves functional capacity, quality of life, and patient outcomes, such as hospitalization and mortality rates [5, 6].

Inspiratory muscle training (IMT) was successfully used in cardiac rehabilitation in HF patients to improve respiratory muscle strength [7], exercise capacity, and quality of life [8, 9] and reduce dyspnea [10, 11], particularly in association with aerobic training [12, 13]. A combined training program of aerobic, resistance, and IMT [14] recently demonstrated significant improvements in muscle strength, exercise tolerance, and quality of life compared with aerobic training alone in chronic HF patients with New York Heart Association (NYHA) functional classes

II and III and a left ventricular ejection fraction (LVEF) lower than 40%. Resistance training was also used to increase peripheral muscle mass, strength, cardiac function endurance, and exercise capacity and improve quality of life in HF patients [15, 16]. We investigated the effects of combined IMT and resistance training at two different workloads to further evaluate the importance of the target workload in HF patients. To our knowledge, this is the first study to examine low and moderate combined IMT and resistance training in HF patients based on respiratory and peripheral muscle strength, walking distance, symptoms, and quality of life.

Methods

Study population

The local Ethical Committee of the University of São Paulo Medical School (ID 232/12) approved this randomized controlled trial, which is registered at ClinicalTrials.gov (NCT 02263482). All subjects provided written informed consent for the study. Patients with a LVEF < 40%, NYHA functional class II or III, and optimized drug therapy were recruited from the Heart Failure Outpatient Clinic in a tertiary hospital from 2012-2014. The exclusion criteria were previous participation in any cardiac rehabilitation program, myocardial infarction in the past 6 months, uncontrolled arrhythmia, pulmonary edema, resting peripheral oxygen saturation < 92%, respiratory infection in the last 30 days, and cognitive, neurological, or orthopedic alterations that could limit physical performance or the inability to understand and follow commands. Randomization was performed using sealed opaque envelopes. An independent individual generated a sequence of random numbers by placing numbers into sealed envelopes. Patients were randomly and consecutively allocated to one of the study groups by withdrawing one envelope for

each patient.

Study protocol

Eligible patients were randomly assigned to 8 weeks of no intervention (Control), a low inspiratory/resistance training program (LRT), or a moderate resistance training program (MRT) (Fig. 1). The LRT and MRT programs were performed 7 days/week with one supervised session every 15 days. Patients in the LRT group performed IMT at 15% of the maximum inspiratory pressure (MIP) and peripheral muscle training with 0.5 kg. Patients in the MRT group trained their inspiratory muscles at 30% of the MIP and underwent peripheral muscle training at 50% of one maximum repetition (1RM).

IMT was performed using a linear resistor (Threshold-IMT, HealthScan, New Jersey, USA). Briefly, patients sat in a chair with their back supported at a 90° angle to the ground. Patients wore a nose clip and were instructed to inspire through a mouthpiece at the desirable workload for 30 min once daily [17, 18]. A spring-loaded valve opened when the subjects generated a sufficient inspiration pressure to overcome the set resistance of 15% or 30% of the MIP. Patients exhaled through the mouthpiece during exercises.

Peripheral muscles were trained using dumbbells and anklets according to a booklet of exercises for upper limbs (elbow flexion and extension, shoulder flexion and abduction) and lower limbs (hip flexion, extension and abduction, plantar flexion and extension). Patients performed 10 repetitions of each exercise during the first 2 weeks and two series of 10 repetitions for the remaining 6 weeks at the predetermined workload of 0.5 kg or 50% of 1RM.

Clinical examinations, functional tests, and blood analyses

Self-reported health-related quality of life (HRQoL) was evaluated using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFq) [19, 20], and daily walking habits and physical activities were assessed using the International Physical Activity Questionnaire [21]. We also asked patients to self-report their use of daily medications and salt/fluid ingestion (+, physician's recommendation; ++, above; +++, over-indulgence) in a diary during the study period. Limiting symptoms according to NYHA functional class assessment were registered. Peripheral venous blood samples were obtained at baseline and after 8 weeks for B-type natriuretic peptide analysis (BNP immunoassay, Biosite Diagnostics Inc., San Diego, CA, USA).

Patients also underwent spirometry, respiratory muscle strength tests, peripheral muscle strength tests, and functional capacity tests during the study period as described below.

Respiratory muscle strength and pulmonary function evaluations

Patients were instructed to sit in a chair with their feet on the floor and their torso at a 90° angle to the ground. Inspiratory and expiratory muscle strength was assessed using a pressure transducer (MVD-300 Microhard System, GlobalMed Inc., Porto Alegre, Brazil). Patients were instructed to inhale and exhale as forcefully and quickly as possible during the measurements of MIP and maximum expiratory pressure (MEP) [22]. MIP was assessed to determine the inspiratory muscle strength and training workload (15 or 30% of MIP) every 2 weeks. We re-instructed patients in these specific sessions to avoid Valsalva maneuvers while training, and we adjusted the workload according to the training program. The results are shown

as absolute values expressed in cmH₂O and predicted values of MIP and MEP [23].

Pulmonary function testing was performed at baseline, after 8 weeks, and as recommended by the American Thoracic Society [24]. The results of forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume at 1 second (FEV₁) were obtained with the aid of a spirometer (Koko Legend, nSpire Health Inc., Longmont, CO, USA), and the results are expressed as the percentage of predicted values and FEV₁/FVC ratio [25].

Peripheral muscle strength evaluation using 1RM and dynamometry

Peripheral muscle strength was evaluated using the 1RM method according to the Guidelines of the American College of Sports Medicine [26] every 2 weeks. Upper and lower limb strengths were calculated using 1RM as the highest weight (kg) lifted throughout a complete range of flexion-extension of the biceps and quadriceps muscles without patient compensation of any other body part. Quadriceps muscle strength was also assessed using a dynamometer (MicroFet 2, Hoggan Health Inc., Salt Lake City, UT, USA) [27]. Patients were instructed to sit in the chair in a position sufficient to maximally extend the knee. The average of three maximal extensions was recorded in Newtons (N).

Exercise tolerance using the 6-minute walking test

The six-minute walking test (6MW) was performed according to the Guidelines of the American Thoracic Society [28]. The results are expressed as absolute and predicted distance values (meters and percentages, respectively) [29].

Statistical analysis

Descriptive characteristics of the variables are expressed as the means and standard deviations (mean $\pm$ SD) or medians and inter-quartile ranges (IQRs) where appropriate. Categorical variables are expressed as absolute numbers and percentages. Statistical comparisons of clinical outcomes between groups during the study period were performed using analysis of variance or the Kruskal-Wallis test where appropriate. Probability distributions of categorical variables in the three groups were analyzed using the chi-square test. The mixed models technique was applied to compare the means of pulmonary function, respiratory and peripheral muscle strength, 6MW distance, and quality of life between groups and study time points (Fig. 1). The NYHA functional class was analyzed by the McNemar test. Results with a p-value less than 0.05 were considered significant. The study was powered to detect a 20% change in MIP between groups with an alpha of 0.05 and a beta of 20%, which resulted in the inclusion of 10 subjects in each group for bilateral contrast. We increased the sample size by 30% to control for potential attrition. Analyses were performed using Minitab (version 16) and the R statistical software (version 3.0.2).

Results

There were 120 patients who were eligible for this study (Fig. 2). Sixty-seven patients declined to participate primarily because of logistics (home-center distance and transportation) and a limited time availability to follow the protocols. Fifty-three patients entered the study and were randomized to the Control, LRT, and MRT groups. Eighteen patients discontinued the study, which left 35 patients to complete the study.

All groups exhibited similar demographic data, cardiomyopathy etiology, co-

morbidities, and medication use (Table 1). Patients maintained daily medication use and self-controlled salt/fluid ingestion during the 8-week study period. The numbers of never-smokers, ex-smokers, and current smokers were similar between the groups ($p=0.491$). Physical activity levels were also similar between the groups ($p=0.536$) as follows: 80% were active, 17% were irregularly active, and 3% were sedentary. BNP levels were high at baseline and remained relatively stable after the 8-week study period ($p=0.329$) in the Control (168 ± 108 and 131 ± 75 pg/dl, respectively), LRT (339 ± 251 and 317 ± 284 pg/dl, respectively), and MRT (303 ± 301 and 356 ± 336 pg/dl, respectively) groups.

Pulmonary function data revealed mild to moderate restrictive lung disorder with no significant difference ($p=0.480$) between the Control (44%), LRT (62%), and MRT (38%) groups. No significant changes were observed in the pulmonary function test results after 8 weeks (Table 2). Significant improvements were observed in inspiratory muscle strength after 8 weeks in the LRT and MRT groups (24% and 33% increase, respectively, $p=0.013$) compared with the Control group, which exhibited an 8% decrease in inspiratory muscle strength. However, the MRT group achieved a significant increase in inspiratory strength earlier than the LRT group (Fig. 3, Panel A). A significant improvement in expiratory muscle strength was also observed after 4 weeks of training in the MRT group (Fig. 3, Panel B).

The LRT and MRT groups exhibited significantly increased peripheral muscle strength compared with the Control group, and earlier improvements in the upper limbs were observed in the MRT group (Fig. 4, Panel A). Conversely, only MRT improved muscle strength in the lower limbs as assessed by 1RM testing (Fig. 4, Panel B) and using a dynamometer (Table 2). The LRT and MRT groups exhibited significantly improved 6MW distances after 8 weeks compared with that of the

Control group (Table 2).

All three groups also exhibited significant improvements in MLHF scores after 8 weeks (Table 2). However, only the MRT group exhibited a significant improvement ($p=0.031$) in NYHA functional class and symptoms (Table 3).

Discussion

The present study demonstrated that a moderate resistance program improved respiratory and peripheral muscle strength, walking distance, and NYHA functional class. We also demonstrated that combined IMT and resistance training at a low level significantly improved inspiratory and peripheral muscle strength and walking distance in moderately symptomatic HF patients.

Chronic HF patients commonly exhibit reductions in maximal peripheral muscle strength and early respiratory muscle fatigue, which may result in poor functional capacity [30, 31]. Inspiratory muscle strength training was performed previously in NYHA class II and III patients to improve exercise tolerance, functional capacity, and/or quality of life [7-11, 15, 16, 32, 33]. Various IMT prescriptions, including different durations (6 to 12 weeks), inspiratory muscle workloads (20 to 40%), and numbers of sessions/day (1 to 2), were used. All of these prescriptions produced beneficial results, including increased MIP (24 to 110%), MEP (13 to 56%), and quality of life (19 to 77%) and decreased dyspnea severity (28 to 59%) [7-11, 15, 16, 32, 34]. Some of these studies used 15% of MIP as the control or sham workload [7, 33]. Our study used 15% of MIP as the low-resistance training workload because of the clinical status severity of HF patients. Therefore, the magnitude of inspiratory muscle strength improvements was higher in previous studies compared with our study [8, 12, 18]. These studies prescribed IMT only in

patients with an MIP < 70% of the predicted values [12]. Eighteen patients (51%) in the present study had respiratory muscle weakness (defined as MIP < 70% predicted) at baseline. Eight patients (57%) in the LRT and MRT groups exhibited improved inspiratory muscle strength by 24% to 33%, which is similar to the results of previous studies in HF patients [7, 9-11]. IMT at 15% of MIP may be a feasible and sufficient workload with which to train the inspiratory muscles of HF patients with limited functional capacity, particularly patients who are awaiting cardiac transplantation or are highly debilitated.

An expiratory muscle strength improvement of 26% was observed in the MRT group compared with the LRT group (7% increase) and Control group (5% decrease) in our study. Our results yield insight into the possible reasons for the MEP increase at moderate IMT. The patients in our study exhaled through a mouthpiece, which may have overloaded the expiratory muscles to some degree. The moderate workload (30% of MIP) induced higher ventilation and airflow than the lower workload (15% of MIP). Forced ventilation and airflow also activated intercostal interni and abdominal muscles, which are expiratory muscles. Therefore, a higher magnitude of the IMT workload may be beneficial for improving expiratory muscle strength, which may help decrease symptoms in HF patients, as similarly reported for other patient conditions, such as chronic obstructive pulmonary disease [35].

Likewise, peripheral resistance exercise may improve functional capacity in more debilitated HF patients. Common tasks in daily activities require short and sometimes moderate/intense physical demands. There is evidence that dynamic resistance training is safe and induces functional, histochemical, and metabolic changes in skeletal muscles in HF patients [36, 37]. The present study

demonstrated that the fixed 0.5 kg of workload used in LRT was sufficient to improve upper limb strength, yielding results that were similar to those of MRT (50% 1RM); however, LRT required a longer period of training. LRT and MRT in the lower limbs induced peripheral muscle strength gain as assessed using a dynamometer. Both workloads in our study were lower compared with other workloads (60 to 80% of 1RM) [35, 38], but the magnitudes of improvement in lower limb strength (17 to 48%) were similar to those found in these studies (23 to 43%). Our program consisting of 8 weeks of combined IMT and resistance training may help patients to improve their abilities to perform common tasks. Both forms of exercise likely increase muscle blood flow and muscle function. There is some evidence that IMT has the potential to enhance oxygen delivery to the diaphragm and reduce metabolite accumulation in respiratory muscles and sympathetic-related vasoconstriction [32, 39, 40].

This study has some limitations. We did not test aerobic capacity. Instead, we examined the combinations of inspiratory and peripheral resistance muscle training at low and moderate intensities. Aerobic training may be provided to HF patients in rehabilitation programs. However, aerobic training in patients with very limited functional capacity with marked breathlessness and muscle weakness may be challenging, especially at the beginning of a rehabilitation program. Aerobic training may also be too complex for patients with severe symptomatic HF because of higher cardiovascular system demands and the need for specialized equipment. Our IMT and resistance training programs required very little equipment, and these programs were simple, easy to manipulate, and inexpensive. The improvement in health-related quality of life was similar between groups, which may be because of the Control group interaction with the study personnel every 4 weeks. However, we observed a significant improvement in NYHA functional class in the MRT group. We

speculate that the earlier gain of combined inspiratory, expiratory, and peripheral muscle strength may play a role in NYHA functional class improvement in HF patients with limited functional capacity.

Notably, LRT requires a longer training period to obtain similar results in inspiratory and peripheral muscle strength and walking distance, but the end results were similar to those of MRT after 8 weeks. The clinical relevance of this study is that low workload-IMT and resistance training may be used as an initial approach to a rehabilitation program for debilitated HF patients, including patients who are awaiting cardiac transplantation, to improve inspiratory and peripheral muscle strength and functional capacity in a short period of 8 weeks.

In conclusion, our study demonstrated that combined IMT and resistance training programs improved exercise tolerance, functional capacity, and NYHA functional class by increasing ventilation and peripheral muscle strength in HF patients.

Disclosure statement

None.

References

1. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17(6):637- 642.
2. Wong E, Selig S, Hare DL. Respiratory muscle dysfunction and training in chronic heart failure. Heart Lung Circ 2011; 20:289-294.
3. Piña 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(8):1210-1225.

4. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365:1877-1889.

5. Whellan DJ, Anil N, Malcolm A, et al. Benefit of exercise therapy for systolic heart failure in relation to disease severity and etiology-findings from the HF-ACTION study. *Am Heart J* 2011;162(6):1003-1010.

6. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-Year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(16):1521-1528.

7. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJM. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:1249-1253.

8. Dall'Ago P, Chiappa GRS, 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(4):757-763.

9. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11(6):389-396.

10. Weiner P, Waizman J, Magadle R, Berar-Yanay N, Pelled B. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1999; 22:727-732.

11. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(5):679-685.

12. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima COC, Viegali PRN, Stein R, Ribeiro JP.

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(5):768.e1–7.

13. 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 randomised trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16(5):574-582.

14. 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* 2013; 167:1967-1972.

15. Meyer K. Resistance exercise in chronic heart failure – Landmark studies and implications for practice. *Clin Invest Med* 2006; 29(3):166-169.

16. Feiereisen P, Delagardelle C, Vaillant M, Lasar Y, Beissel J. Is strength training the more efficient training modality in chronic heart failure? *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(11):1910-1917.

17. Padula CA, Yeaw E, Mistry S. A home-based nurse-coached inspiratory muscle training intervention in heart failure. *Appl Nurs Res* 2009; 22:18-25.

18. Stein R, Chiappa GR, Guths H, Dall'Ago P, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29(6):392-395.

19. 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(4):1017-1025.

20. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(1):39-44.
21. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8):1381-1395.
22. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
23. 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(6):719–727.
24. Standardization of Spirometry. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):1107–1136.
25. Pereira CA, Neder JA. Guidelines for pulmonary function testing. *Braz J Pulmonol* 2002;28(3):S1–S82.
26. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(3):687-708.
27. Bohannon RW, Bubela DJ, Wang YC, Magasi SR, Gershon RC. Adequacy of belt-stabilized testing of knee extension strength. *J Strength Cond Res* 2011; 25(7):1963-1967.
28. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111–117.
29. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy

adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5Pt1):1384–1397.

30. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22(2):125-135.

31. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(4):972-981.

32. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, Myers J, Cipriano G, Chiappa G. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expt Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11(2):161-177.

33. Bosnak-Guclu M, Arikan H, Savci S, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respir Med* 2011; 105(11):1671-1681.

34. Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results of a pilot clinical trial. *Phys Ther* 1997; 77(8):830–838.

35. Lisboa C, Muñoz T, Beroiza T, Leiva A, Cruz E. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two diferente training loads with a threshold device. *Eur Respir J* 1994;7:1266-1274.

36. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2001; 90(6):2341-2350.

37. Tyni-Lenné R, Dencker K, Gordon A, Jansson E, Sylvén C. Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and

decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(1):47-52.

38. Palevo G, Keteyian SJ, Kang M, Caputo JL. Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29(5):294-298.

39. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(17):1663-1671.

40. Witt JD, Guenette JÁ, Rupert JL, McKenzie DC, Sheel AW. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol* 2007;583(Pt3):1019-1028.

Acknowledgments

The authors thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo for financial support (FAPESP 2013/13598-1). We also thank Renato Murayama for conducting clinical assessments and Prof. Carmen Diva Saldiva de Andre for helping us with the statistical analysis.

Figure Legends

Figure 1. Study design, assessment time points, and outcome variables

Figure 2. CONSORT diagram showing subject recruitment and inclusion/exclusion

Figure 3. Respiratory muscle strength at baseline, 2 weeks, 4 weeks, 6 weeks, and 8 weeks in the Control, low-resistance training (LRT), and moderate-resistance training (MRT) groups as assessed using ANOVA for repeated measures. *, $p < 0.05$ vs. baseline, §, $p < 0.05$ vs. Control at the same time point

Figure 4. Peripheral muscle strength based on 1RM (one maximum repetition) at baseline, 2 weeks, 4 weeks, 6 weeks, and 8 weeks in the Control, low-resistance training (LRT), and moderate-resistance training (MRT) groups as assessed using ANOVA for repeated measures. *, $p < 0.05$ vs. baseline, §, $p < 0.05$ vs. Control at the same period of time

Tables

Table 1. Demographic and clinical characteristics of HF patients

	Control	LRT	MRT	
	(n=9)	(n=13)	(n=13)	p value
Age , mean $\pm$ SD, years	56 $\pm$ 7	54 $\pm$ 10	56 $\pm$ 7	0.726
Male , n (%)	5 (56)	6 (46)	8 (62)	0.731
BMI , mean $\pm$ SD, kg/m ²	25 $\pm$ 4	28 $\pm$ 6	28 $\pm$ 5	0.492
LVEF , mean $\pm$ SD, %	29 $\pm$ 7	30 $\pm$ 6	28 $\pm$ 5	0.585
Etiology , n				
Ischemic/Non-ischemic	3/6	5/8	5/8	0.963
Other morbidities , n (%)				
Hypertension	5 (56)	9 (69)	10 (78)	0.568
Dyslipidemia	4 (44)	7 (54)	7 (54)	0.888
Diabetes	1 (11)	6 (46)	6 (46)	0.172
Myocardial infarction	3 (33)	5 (38)	6 (46)	0.825
Medications , n (%)				
Antiarrhythmic	2 (22)	5 (38)	4 (31)	0.721
Anticoagulant	2 (22)	3 (23)	0 (0)	0.178
ACE inhibitor	8 (89)	9 (69)	8 (62)	0.363
Antiplatelet	6 (67)	8 (62)	8 (62)	0.963
Beta-blocker	9 (100)	13 (100)	13 (100)	<0.999
Digoxin	4 (44)	7 (54)	2 (15)	0.111
Diuretics	8 (89)	12 (92)	12 (92)	0.870

Abbreviations: ACE = angiotensin-converting enzyme, BMI = body mass index, HF = heart failure, Control = control group, LRT = low-resistance training group, LVEF = left ventricular ejection fraction, MRT = moderate-resistance training group, n = number of patients

Table 2. Respiratory muscle strength, pulmonary function, quadriceps strength, functional capacity according to the 6MW test, and quality of life evaluation (mean values $\pm$ SD) at baseline and after 8 weeks in the Control, low-resistance training (LRT), and moderate-resistance training (MRT) groups of HF patients as assessed using ANOVA for repeated measures. *, $p < 0.05$ vs. baseline, §, $p < 0.05$ vs. Control at the same period of time

	Control (n = 9)		LRT (n = 13)		MRT (n = 13)	
	Baseline	8 weeks	Baseline	8 weeks	Baseline	8 weeks
Respiratory Strength						
MIP, cmH ₂ O	74 $\pm$ 24	69 $\pm$ 25	72 $\pm$ 20	89 $\pm$ 28*§	70 $\pm$ 14	92 $\pm$ 26*§
MEP, cmH ₂ O	98 $\pm$ 31	93 $\pm$ 27	100 $\pm$ 30	107 $\pm$ 33*	90 $\pm$ 32	114 $\pm$ 32*§
Pulmonary function						
FEV ₁ , %	68 $\pm$ 13	66 $\pm$ 12	74 $\pm$ 22	73 $\pm$ 19	71 $\pm$ 16	73 $\pm$ 14
FVC, %	77 $\pm$ 9	75 $\pm$ 11	78 $\pm$ 19	79 $\pm$ 18	76 $\pm$ 13	76 $\pm$ 10
FEV ₁ /FVC	.70 $\pm$.09	.70 $\pm$.08	.76 $\pm$.07	.75 $\pm$.07	.75 $\pm$.07	.76 $\pm$.08
PEF, %	4.8 $\pm$ 1.9§	4.2 $\pm$ 2.3	4.5 $\pm$ 1.7	4.4 $\pm$ 1.6	4.4 $\pm$ 1.6	5.4 $\pm$ 2.4
Peripheral strength						
Quadriceps strength, N	204 $\pm$ 45	203 $\pm$ 54	248 $\pm$ 80	290 $\pm$ 94*§	234 $\pm$ 75	279 $\pm$ 75*§

Functional capacity						
6MW, m	425 ± 47	441 ± 58	422 ± 114	458 ± 97*§	393 ± 81	462 ± 69*§
Quality of life						
MLHF	35 ± 9	36 ± 11*	35 ± 10	39 ± 8*	32 ± 8	38 ± 7*

Abbreviations: FEV₁, % = forced expiratory volume at the first second, FEV₁/ FVC% = forced expiratory volume at the first second/forced vital capacity ratio, FVC, % = forced vital capacity, MIP = maximal inspiratory pressure, MEP = maximal expiratory pressure, PEF% = peak expiratory flow, m = meters, MLHF = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, N = Newtons, n = number of patients, and 6MW = six-minute walking test

Table 3. Number of patients (%) in the Control, low-resistance training (LRT), and moderate-resistance training (MRT) groups according to NYHA functional class (II and III) at baseline and changes after 8 weeks as assessed using the McNemar test. *, p=0.031 vs. baseline

	Control (n = 9)		LRT (n = 13)		MRT (n = 13)	
NYHA	II	III	II	III	II	III
Baseline	5 (56)	4 (44)	6 (46)	7 (54)	5 (42)	8 (58)
8 weeks	5 (56)	4 (44)	10 (77)	3 (23)	11 (92)	2 (8)*

Figure 1.

Figure 2.

Figure 3.

Figure 4.