

# Treinamento Muscular Inspiratório em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Metanálise de Estudos Randomizados

## *Inspiratory Muscle Training in Patients with Heart Failure: Meta-Analysis of Randomized Trials*

Rodrigo Della Méa Plentz<sup>1,2</sup>, Graciele Sbruzzi<sup>2</sup>, Rodrigo Antonini Ribeiro<sup>3</sup>, Janaína Barcellos Ferreira<sup>1</sup>, Pedro Dal Lago<sup>1</sup>

Departamento de Fisioterapia - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre<sup>1</sup>, Porto Alegre, RS; Laboratório de Investigação Clínica - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia<sup>2</sup>, Porto Alegre, RS; Serviço de Epidemiologia - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia<sup>3</sup>, Porto Alegre, RS - Brasil

### Resumo

Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) podem ter menor força e resistência muscular inspiratória, o que pode contribuir para a intolerância ao exercício. O Treinamento Muscular Inspiratório (TMI) tem demonstrado efeitos benéficos nesses pacientes. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi revisar sistematicamente os efeitos do TMI comparado a grupo controle (TMI placebo ou outra intervenção) em pacientes com ICC. A busca incluiu as bases MEDLINE, PEDro e Cochrane CENTRAL, além de referências de estudos publicados, de 1960 a 2011. Ensaios randomizados comparando TMI e grupo controle no tratamento de pacientes com ICC foram incluídos. O GRADE foi utilizado para determinar a qualidade da evidência para cada desfecho. Dos 119 artigos identificados, sete estudos foram incluídos. O TMI aumentou a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos [69 m (IC95%: 7,21 a 130,79)] (evidência muito baixa) e a pressão inspiratória máxima [23,36 cmH<sub>2</sub>O (IC95%: 11,71 a 35,02)] comparado aos grupos controles (evidência baixa). Entretanto, o TMI promoveu uma melhora significativa no consumo máximo de oxigênio somente nos estudos que realizaram TMI por 12 semanas, comparado a nenhuma carga inspiratória em pacientes com fraqueza muscular inspiratória [3,02 ml/kg/min-1 (IC95%: 0,43 a 5,61)]. Assim, concluiu-se que o TMI melhora capacidade funcional e força muscular inspiratória, merecendo consideração como uma intervenção adicional em pacientes com ICC. Entretanto, estudos maiores e com maior qualidade são necessários para esclarecer o potencial benefício do TMI nessa população.

### Introdução

Existem várias razões para a redução profunda da capacidade aeróbia em pacientes com Insuficiência Cardíaca

### Palavras-chave

Exercícios respiratórios; insuficiência cardíaca; metanálise; revisão.

**Correspondência:** Rodrigo Della Méa Plentz •

Rua Sarmiento Leite, 245. CEP 90050-170, Porto Alegre, RS – Brasil  
E-mail: roplentz@yahoo.com.br

Artigo recebido em 21/07/11; revisado em 02/09/2011, aceito em 07/03/12.

Crônica (ICC) e essas envolvem os sistemas cardiovascular, musculoesquelético, e respiratório. Pacientes com ICC podem apresentar anormalidades na função muscular respiratória, tais como resistência e força reduzidas, atrofia das fibras tipo I do diafragma<sup>1</sup> e desoxigenação aumentada durante os exercícios<sup>2</sup>. Além disso, a atividade física da maioria dos pacientes com ICC é limitada por fadiga e dispneia, e tem sido sugerido que a fraqueza muscular respiratória e o descondicionamento físico podem estar envolvidos no maior esforço necessário para respirar durante a hiperpneia do exercício<sup>3,4</sup>. Além disso, essas alterações podem ter implicações importantes na capacidade de exercício, qualidade de vida, bem como no seu pobre prognóstico<sup>5,6</sup>.

Embora a grande maioria das pesquisas em ICC tem se concentrado em terapias elétricas ou farmacológicas<sup>7</sup>, programas que envolvem Treinamento Muscular Inspiratório (TMI) vem sendo cada vez mais difundidos como uma estratégia potencial para melhora dos resultados em pacientes com ICC<sup>6</sup>. O TMI pode reduzir sintomas como dispneia e fadiga muscular inspiratória, por meio dos efeitos nos sistemas cardiovascular e respiratório. Apesar disso, o TMI não é amplamente utilizado como modalidade não farmacológica do tratamento em pacientes com ICC e fraqueza muscular inspiratória, talvez porque haja poucos dados disponíveis sobre seu efeito na capacidade funcional<sup>6,8</sup>.

Ensaios clínicos randomizados (ECR) demonstraram os efeitos do TMI sobre a força muscular inspiratória e resistência, o que leva a melhora no consumo de oxigênio de pico, qualidade de vida e dispneia<sup>9-14</sup>. No entanto, os tamanhos de amostra de estudos, comparando esses benefícios àqueles obtidos com um grupo controle nesses pacientes, têm sido pequenos.

Uma revisão sistemática com metanálise de ECR pode fornecer estimativas mais confiáveis da eficácia do tratamento do que ensaios individuais, porque tem maior poder estatístico. Portanto, realizamos uma metanálise de ECR comparando o TMI com grupos controle (TMI placebo ou outra intervenção) em pacientes com ICC. Assim, o objetivo do estudo foi revisar os efeitos do TMI sobre a capacidade funcional avaliada pelo consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>), reunindo toda evidência disponível.

### Métodos

#### Critérios de elegibilidade

Foram incluídos os ECR avaliando o TMI no tratamento de pacientes com ICC com classe funcional I, II ou III da New York Heart Association (NYHA). Foram incluídos estudos que comparavam o TMI com grupo controle [TMI placebo (mesmo regime que o grupo TMI, exceto que o tratamento foi realizado com uma carga inspiratória menor ou sem carga inspiratória) ou qualquer outra intervenção] e que avaliaram os seguintes resultados: VO<sub>2</sub> máximo, distância percorrida no TC6 e/ou PImáx. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) inclusão de outros indivíduos além de pacientes com ICC; (2) falta de uma definição confiável do que foi considerado como ICC; (3) ausência de TMI com carga inspiratória; (4) acompanhamento inferior a seis semanas; (5) falta de descrição dos dados do grupo controle.

#### Estratégia de busca e seleção do estudo

Procuramos, de forma independente e em duplicata, os seguintes bancos de dados eletrônicos (de 1960 a julho de 2011): MEDLINE (acessado pelo PubMed), Banco de Dados de Evidências em Fisioterapia (PEDro) e Registro Cochrane de Ensaios Controlados (Cochrane CENTRAL)<sup>15</sup>. Além disso, buscamos as referências de estudos publicados<sup>6,16</sup>. A pesquisa foi realizada em julho de 2011 e compreendeu os seguintes termos: “breathing exercises”, “inspiratory muscle training”, “respiratory muscle training”, “heart failure”, “congestive heart failure”, “heart ventricles”, “congestive cardiomyopathy”, “ventricular dysfunction”, combinados com uma combinação de alta sensibilidade de palavras usadas na busca de ensaios clínicos randomizados<sup>17</sup>. Não houve restrições quanto à língua ou estado da publicação. A estratégia completa de busca usada para o banco de dados MEDLINE é mostrada no Apêndice<sup>18</sup>. Detalhes para as outras estratégias utilizadas estão disponíveis mediante pedido.

Títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados independentemente por dois investigadores (G.S. e J.B.F.), em duplicata. Todos os resumos que não forneciam informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para avaliação do texto completo. Na segunda fase, os mesmos revisores independentemente avaliaram os textos completos dos artigos e fizeram a seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. As diferenças entre os revisores foram resolvidas por consenso.

#### Extração de dados

Usando formulários padronizados, os mesmos dois revisores de forma independente conduziram a extração de dados com relação às características metodológicas dos estudos, intervenções e resultados; diferenças também foram resolvidas por consenso. O principal resultado extraído foi o VO<sub>2</sub> máximo em mL/kg/min<sup>1</sup>. Outros resultados de interesse foram a distância percorrida no TC6 em metros (m) e PImáx em cmH<sub>2</sub>O.

#### Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade dos estudos incluiu geração da randomização adequada, ocultação da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos, análise de intenção de tratar e descrição de perdas e exclusões. Estudos sem uma descrição clara de uma randomização adequada foram considerados como não atendendo esse critério. A falta de descrição de como a lista de alocação foi ocultada (o que poderia incluir termos como “central”, “web-based” ou “telephone randomization”, ou uma declaração clara de que a lista de alocação foi ocultada) foi julgado como caracterizando ausência de ocultação de alocação. O uso da análise de intenção de tratar foi considerado como confirmação na avaliação do estudo de que o número de participantes randomizados e o número analisado eram idênticos, exceto para os pacientes perdidos no acompanhamento ou que retiraram o consentimento de participação no estudo. Estudos sem essa característica foram considerados como não atendendo esse critério. A avaliação da qualidade foi realizada de forma independente pelos mesmos dois revisores (G.S. e J.B.F.).

#### Análise de dados

As estimativas do efeito foram obtidas comparando as médias do momento basal ao final do estudo para cada grupo; e foram expressas como a diferença média ponderada entre os grupos<sup>19</sup>. Os cálculos foram realizados utilizando um modelo de efeito randômico. O valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. A heterogeneidade estatística dos efeitos do tratamento entre os estudos foi avaliada usando o teste Q de Cochran e o teste da inconsistência  $I^2$ , em que valores acima de 25% e 50% foram considerados como indicativo de heterogeneidade moderada e alta, respectivamente<sup>20</sup>. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa Review Manager versão 5.1 (Cochrane Collaboration)<sup>21</sup>.

Exploramos a heterogeneidade entre os estudos utilizando duas estratégias: 1) executamos novamente a metanálise retirando um artigo de cada vez para verificar se algum estudo individual explicava a heterogeneidade; 2) realizamos análises de sensibilidade para avaliar subgrupos de estudos com maior probabilidade de produzir estimativas válidas de intervenção, com base em informações clínicas pré-especificadas relevantes que tenham influência nos efeitos do TMI sobre os resultados [duração da intervenção, intervenção realizada por grupo controle, carga inspiratória e se os estudos incluíam pacientes com fraqueza da musculatura inspiratória (PImáx < 70% do valor previsto)].

#### Sumário das evidências: abordagem GRADE

Apresentamos a qualidade geral das evidências usando a abordagem GRADE, conforme recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>19</sup>. Para cada resultado específico, a qualidade da evidência foi baseada em cinco fatores: (1) limitações na metodologia dos estudos; (2) consistência dos resultados; (3) *directness*; (4) precisão; e (5) potencial para viés de publicação. A qualidade foi reduzida em um nível para

cada fator não satisfeito. A abordagem GRADE resultou em quatro níveis de qualidade de evidências: alta, moderada, baixa e muito baixa<sup>22</sup>. Foi utilizado o software GRADE profiler (versão 3.6)<sup>23</sup>.

## Resultados

### Descrição dos estudos

A estratégia de busca resultou em 119 resumos, dos quais 14 estudos foram considerados como potencialmente relevantes e retomados para análise detalhada. Sete desses estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão sistemática (n = 182). Contudo, apenas seis estudos, com um total de 150 pacientes com ICC, foram incluídos na metanálise.

A Figura 1 mostra o fluxograma dos estudos incluídos nessa análise e a Tabela 1 resume as características desses estudos. Cinco ensaios<sup>8-11,14</sup> compararam o TMI com TMI placebo, com carga inspiratória mínima ou sem efeitos de treinamento (total n = 118, dos quais 61 estavam no grupo TMI); um ensaio<sup>12</sup> comparou o TMI com outra intervenção [programa educacional (total n = 32, dos quais 15 estavam no grupo TMI)]; e um estudo comparou<sup>24</sup> o TMI mais

exercício aeróbico (EA) com EA sozinho (n total = 24, dos quais 12 estavam no grupo TMI). Este último estudo não foi incluído na metanálise nem na análise de sensibilidade porque outra intervenção (EA) foi associada com o TMI, o que é diferente dos outros estudos incluídos.

### Risco de viés

Dos estudos incluídos na revisão sistemática, 71,4% apresentaram randomização adequada; 14,3% relataram ocultação da alocação; 14,3% tinham cegamento de pacientes e pesquisadores; 57,1% tinham cegamento dos avaliadores dos desfechos; 85,7% descreveram perdas no acompanhamento e exclusões, e nenhum dos estudos utilizou o princípio de intenção de tratar para análises estatísticas (Tabela 2).

### Efeitos das intervenções

#### Consumo máximo de oxigênio

Três estudos<sup>8,10,11</sup> avaliaram o VO<sub>2</sub> máximo (n = 72). Observamos que o TMI proporcionou uma melhora não significativa do VO<sub>2</sub> máximo comparado com grupos controles

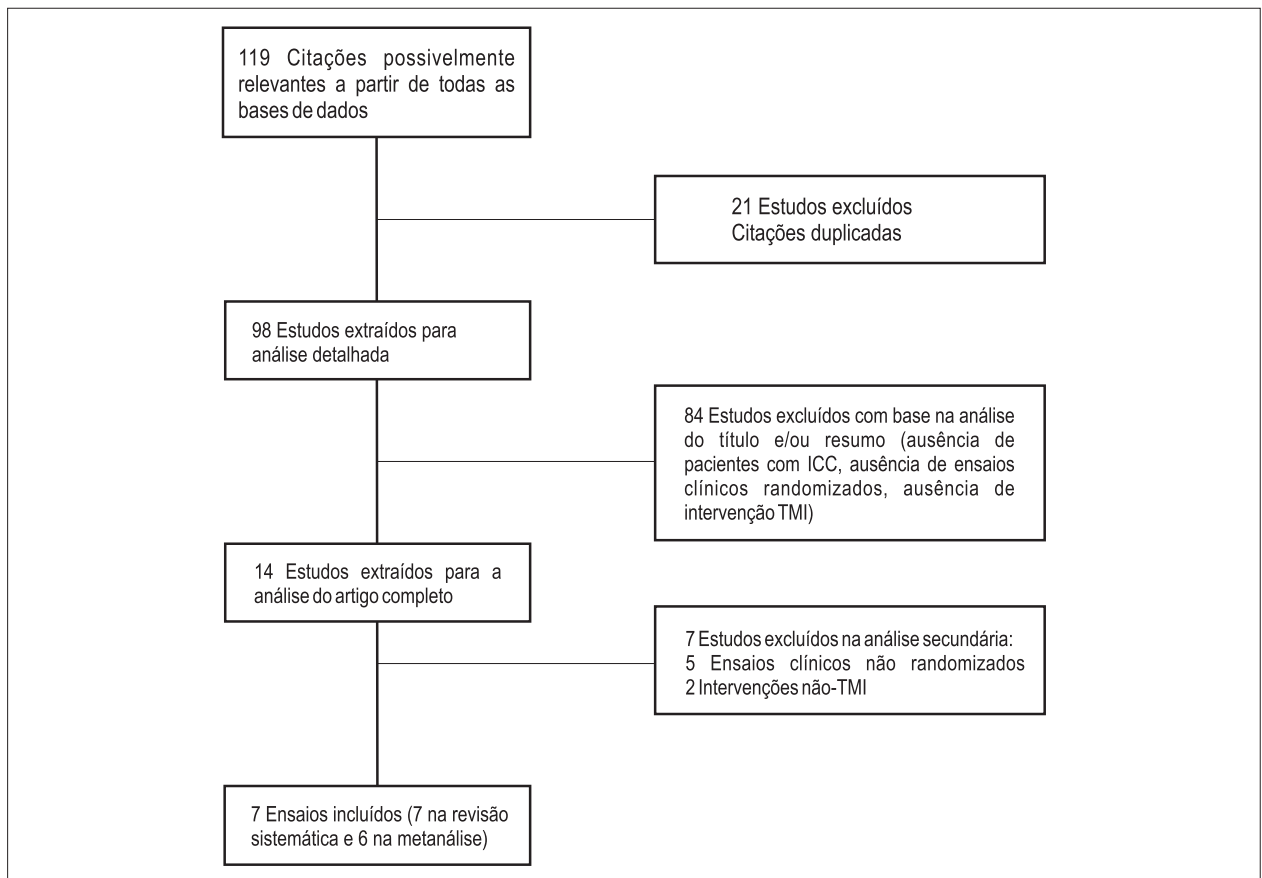


Fig. 1 - Fluxograma dos estudos incluídos.  
ICC - insuficiência cardíaca crônica; TMI - treinamento muscular inspiratório.

## Artigo de Revisão

**Tabela 1 - Características dos estudos incluídos nesta revisão**

Estudo, ano	Métodos	Pacientes (n)	Idade a [média ± DP ou média (intervalo)]	Sexo masculino (n)	NYHA I - II - III (n)	Características
<b>TMI vs TMI-P</b>						
Johnson e cols., 1998 <sup>9</sup>	Grupo de treinamento: Carga: 30% Plmáx. Grupo controle: Carga: 15% Plmáx.	8 / 8	70 ± 4,6 / 63,4 ± 4,5	15*	0 - 12 - 6*	<b>TMI:</b> Limite de carga 30% da Plmáx ajustada para cada aumento de Plmáx. <b>TMI-P:</b> Limite de carga 15% da Plmáx não ajustada. - Ambos os grupos: treinamentos 15 min duas vezes ao dia por pelo menos 8 semanas.
Weiner e cols., 1999 <sup>11</sup>	Grupo de treinamento: Carga: 15% da Plmáx durante 1 semana e resistência, depois aumentada para 60% Grupo controle: sem carga inspiratória.	10 / 10	66,2 ± 14,5 / 63,8 ± 12,6	18*	2,3 ± 0,6 / 2,4 ± 0,6	<b>TMI:</b> Limite de carga 15% a 60% da Plmáx. Semana 1 = 15% da Plmáx; semana 2 = + 5% da Plmáx para cada sessão até alcançar 60% da Plmáx (deve ser alcançado até o final do primeiro mês); meses 2 e 3 = limite de carga 60% da Plmáx ajustado semanalmente. <b>TMI-P:</b> O mesmo dispositivo, embora sem carga. - Ambos os grupos treinaram 90 min diariamente, 6 dias por semana, durante 12 semanas.
Martinez e cols., 2001 <sup>10</sup>	Grupo de treinamento: Carga: 30% Plmáx. Grupo controle: Carga: 10% Plmáx.	11 / 9	60 ± 14 / 57 ± 13	16*	0 - 5 - 6 / 0 - 2 - 7	<b>TMI:</b> Carga de trabalho da válvula 30% da Plmáx, ajustada semanalmente de acordo com a Plmáx. <b>TMI-P:</b> Carga de trabalho da válvula 10% da Plmáx, ajustada semanalmente. - Ambos os grupos: 15 min duas vezes ao dia, 6 dias por semana durante 6 semanas; Plmáx medida semanalmente.
Dall'Ago e cols., 2006 <sup>8</sup>	Grupo de treinamento: Carga: 30% Plmáx ajustada semanalmente para manter 30% Plmáx. Grupo controle: sem carga inspiratória.	16 / 16	54 ± 3 / 58 ± 2	11 / 10	4 - 6 - 6 / 4 - 5 - 7	<b>TMI:</b> Limite de carga 30% da Plmáx; ajustada semanalmente, a fim de manter 30% da Plmáx. <b>TMI-P:</b> Sem limite de carga. - Ambos os grupos treinaram 30 min diariamente, 7 dias por semana, durante 12 semanas.
Bosnak-Guclu e cols., 2011 <sup>14</sup>	Grupo de treinamento: Carga: 40% Plmáx ajustada semanalmente para manter 40% Plmáx. Grupo controle: Carga: 15% Plmáx.	16/14	69,5 ± 7,9 / 65,7 ± 10,5	12 / 12	0 - 11 - 5 / 0 - 9 - 5	<b>TMI:</b> Limite de carga 40% da Plmáx; cargas de treinamento foram ajustadas semanalmente para manter 40% da Plmáx. <b>TMI-P:</b> Limite de carga 15% da Plmáx não ajustada. - Ambos os grupos: 30 dias por min, 7 dias por semana, durante 6 semanas.
<b>TMI vs. outra intervenção</b>						
Padula e cols., 2009 <sup>12</sup>	Grupo de treinamento: 30% Plmáx. Grupo controle: Programa educacional	15 / 17	76 (51 - 89) / 73 (32 - 95)	5 / 7	5 - 7 / 9 - 6	<b>TMI:</b> Dispositivo de limite de carga de treinamento ajustado a 30% da Plmáx. Indivíduos treinados 10-20 min por dia, 7 dias/semana, durante 12 semanas. <b>Programa educacional:</b> receberam visita domiciliar por 12 semanas, um folheto contemplando informações tais como: anatomia básica e fisiologia do coração, dieta, medicação, sono, repouso, e padrões de atividade, e o que e quando comunicar ao médico.
Winkelmann e cols., 2009 <sup>24</sup>	Grupo de treinamento: TMI (30% Plmáx) + exercício aeróbico Grupo controle: Exercício aeróbico	12 / 12	54 ± 12 / 59 ± 9	7 / 4	Não relatado	<b>TMI:</b> Limite de carga 30% da Plmáx ajustada semanalmente para manter 30% da Plmáx. Indivíduos treinados 30 min por dia, 7 dias/semana, durante 12 semanas. <b>Exercício aeróbico:</b> Programa de exercício supervisionado realizada 3 vezes por semana, durante 12 semanas.

\* Ensaios não relataram separadamente média ± DP da idade, número de indivíduos do sexo masculino ou classe funcional para TMI versus grupo controle. / TMI versus grupo controle. TMI - treinamento muscular inspiratório; TMI-P - treinamento muscular inspiratório placebo; NYHA - New York Heart Association; Plmáx - Pressão inspiratória máxima.

Tabela 2 - Risco de viés dos estudos incluídos

	Randomização adequada	Ocultação da alocação	Cegamento de pacientes e investigadores	Cegamento dos avaliadores dos desfechos	Descrição de perdas e exclusões	Análise de intenção de tratar
Johnson e cols., 1998 <sup>9</sup>	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
Weiner e cols., 1999 <sup>11</sup>	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não
Martinez e cols., 2001 <sup>10</sup>	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Dall'Ago e cols., 2006 <sup>8</sup>	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
Padula e cols., 2009 <sup>12</sup>	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
Winkelmann e cols., 2009 <sup>24</sup>	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
Bosnak-Guclu e cols., 2011 <sup>14</sup>	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não

[1,98 ml/kg/min-1 (IC95%: -0,67 a 4,62, p = 0,09; I<sup>2</sup>: 59%)] (Figura 2). Com base na abordagem GRADE, a qualidade da evidência para esse resultado foi considerada muito baixa (baseado nas limitações na metodologia, imprecisão e inconsistência dos resultados) (Tabela 3).

A heterogeneidade estatística pode ser explicada por Dall'Ago e cols.<sup>8</sup> que mostraram um aumento maior nesse resultado quando comparado com outros estudos. Removendo esse artigo da metanálise, há ausência de heterogeneidade (0,45 mL/kg/min-1; IC95%: -2,01 a 2,91), I<sup>2</sup>: 0%. Nessa metanálise, dois estudos<sup>8,11</sup> realizaram TMI durante 12 semanas, incluindo apenas pacientes com fraqueza muscular inspiratória, e tiveram grupos controles que realizaram TMI-placebo sem carga inspiratória. Em contraste, Martinez e cols.<sup>10</sup> conduziram o treinamento apenas durante seis semanas, incluíram pacientes sem fraqueza inspiratória e grupo controle realizou TMI-placebo com 10% da P<sub>lmáx</sub>. Nas análises de sensibilidade, analisando apenas os dois primeiros estudos<sup>8,11</sup>,

observamos que o TMI promoveu uma melhora clinicamente significativa no VO<sub>2</sub> máximo de 3,02 mL/kg/min-1 (IC 95%: 0,43-5,61, I<sup>2</sup>: 39%) em comparação com os grupos controles (Figura 2).

Winkelmann e cols.<sup>24</sup> observaram uma melhora no VO<sub>2</sub> máximo, quando comparado antes e depois do tratamento TMI associado ao EA (15,1 ± 4,2 para 19,7 ± 4,1, p < 0,001) e no grupo EA (16,1 ± 4,6 para 19,2 ± 4,2, p < 0,001). Como fora observado, o incremento médio de 40% no VO<sub>2</sub> máximo no grupo TMI mais EA foi significativamente maior do que o incremento médio de 21% observado no grupo EA.

#### Distância percorrida no TC6

Três estudos<sup>8,10,14</sup> avaliaram a distância percorrida no TC6 (n = 82). Observamos que o TMI proporcionou uma melhora significativa na distância percorrida no TC6 comparado com os grupos controle [69 m (IC 95%: 7,21 a 130,79; I<sup>2</sup>: 78%)] (Figura 3). De acordo com o GRADE, a qualidade da

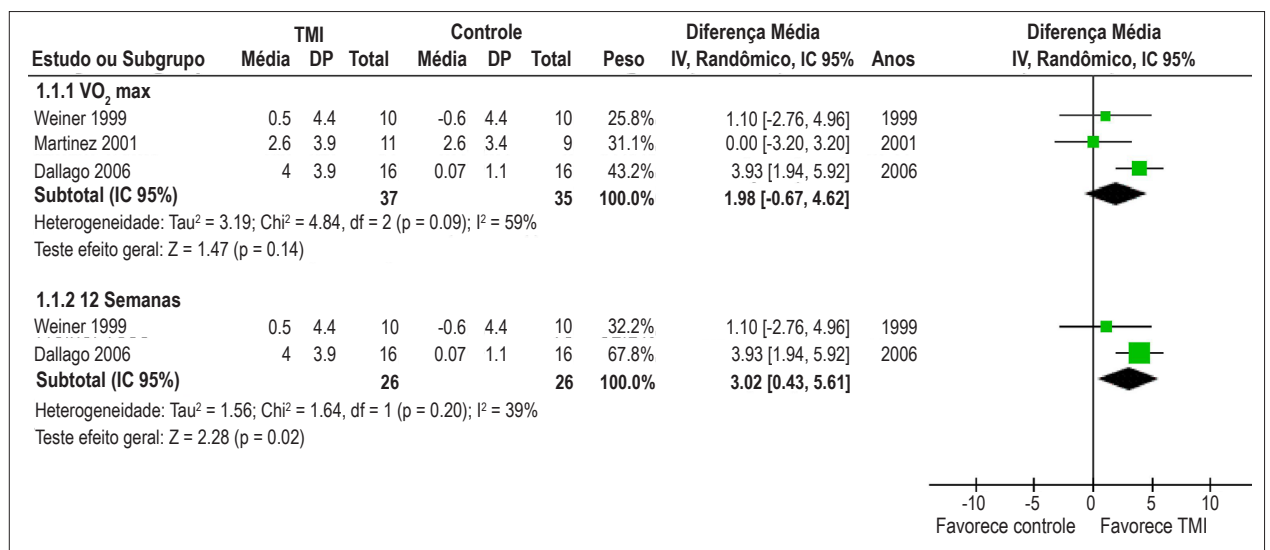


Fig. 2 - VO<sub>2</sub> máximo para o tratamento com treinamento muscular inspiratório contra grupo controle; TMI - treinamento muscular inspiratório, IC - intervalo de confiança, DP - desvio padrão. 1.1.1 - VO<sub>2</sub> máximo para todos os estudos: 1.1.2 - VO<sub>2</sub> máximo para os estudos que realizaram TMI por 12 semanas.

Tabela 3 – Qualidade da evidência usando a abordagem GRADE

Medida do resultado	N de estudos	Limitações	Inconsistência	Subjetividade	Imprecisão	Efeito (IC95%)	Qualidade da evidência
VO <sub>2</sub> máximo	3	grave <sup>1</sup>	grave <sup>2</sup>	não grave	grave <sup>3</sup>	1,98 (-0,67 a 4,62)	Muito baixa
TC6	3	grave <sup>1</sup>	grave <sup>2</sup>	não grave	grave <sup>3</sup>	69 (7,21 a 130,79)	Muito baixa
Plmáx	6	grave <sup>1</sup>	grave <sup>2</sup>	não grave	imprecisão não grave	23,36 (11,71 a 35,02)	Baixa

VO<sub>2</sub> máximo - consumo máximo de oxigênio; TC6 - teste de caminhada de 6 minutos; Plmáx - pressão inspiratória máxima. 1 - Limitações na metodologia; 2 - heterogeneidade moderada; 3 - intervalo de confiança amplo.

evidência para esse desfecho foi considerada muito baixa, baseado nas limitações na metodologia, imprecisão e inconsistência dos resultados (Tabela 3).

A heterogeneidade estatística também é explicada por Dall'Ago e cols.<sup>8</sup> que mostraram um aumento maior nesse resultado quando comparado com outros estudos. Esse estudo apresentou diferentes características clínicas dos outros dois estudos<sup>10,14</sup>: 1) TMI realizado durante 12 semanas; 2) grupos controles receberam TMI-placebo sem carga inspiratória; e 3) incluiu apenas pacientes com fraqueza muscular inspiratória. Nas análises de sensibilidade, analisando apenas os outros dois estudos<sup>10,14</sup> que realizaram TMI durante seis semanas, e que os grupos controles receberam TMI-placebo com carga inspiratória (10% e 15% da Plmáx, respectivamente, observamos ausência de heterogeneidade ( $I^2$ : 0%), mas também menor tamanho de efeito nesse resultado (43,59 m; IC 95%: 12,77 a 74,41) (Figura 3).

No estudo de Winkelmann e cols.<sup>24</sup>, ambos os grupos apresentaram melhora semelhante na distância percorrida

no TC6 (TMI mais EA = 420 ± 90 m antes e 500 ± 72 m depois; EA = 433 ± 108 m antes e 489 ± 81 m depois).

### Pressão inspiratória máxima

Todos os artigos<sup>8-12,14</sup> incluídos nessa metanálise avaliaram a Plmáx (n = 150). Houve uma melhora significativa na Plmáx quando se comparou o TMI contra todos os grupos controle [23,36 cmH<sub>2</sub>O (IC 95%: 11,71 a 35,02;  $I^2$ : 64%)] (Figura 4). Com base na abordagem GRADE, a qualidade da evidência para esse resultado foi baixa, baseado nas limitações na metodologia e inconsistência dos resultados (Tabela 3).

A heterogeneidade estatística pode ser explicada por Dall'Ago e cols.<sup>8</sup> e Weiner e cols.<sup>11</sup>. Esses estudos incluíram apenas pacientes com fraqueza muscular inspiratória e grupo controle que receberam TMI-placebo sem carga inspiratória. Retirando esses artigos há ausência de heterogeneidade ( $I^2$ : 0%). A análise de sensibilidade foi realizada para a duração da intervenção. Observamos que o TMI realizado durante seis ou oito semanas melhorou a Plmáx em 14,56 cmH<sub>2</sub>O (IC 95%: 6,38 a 22,73,  $I^2$ : 0%), mas os estudos que realizaram TMI

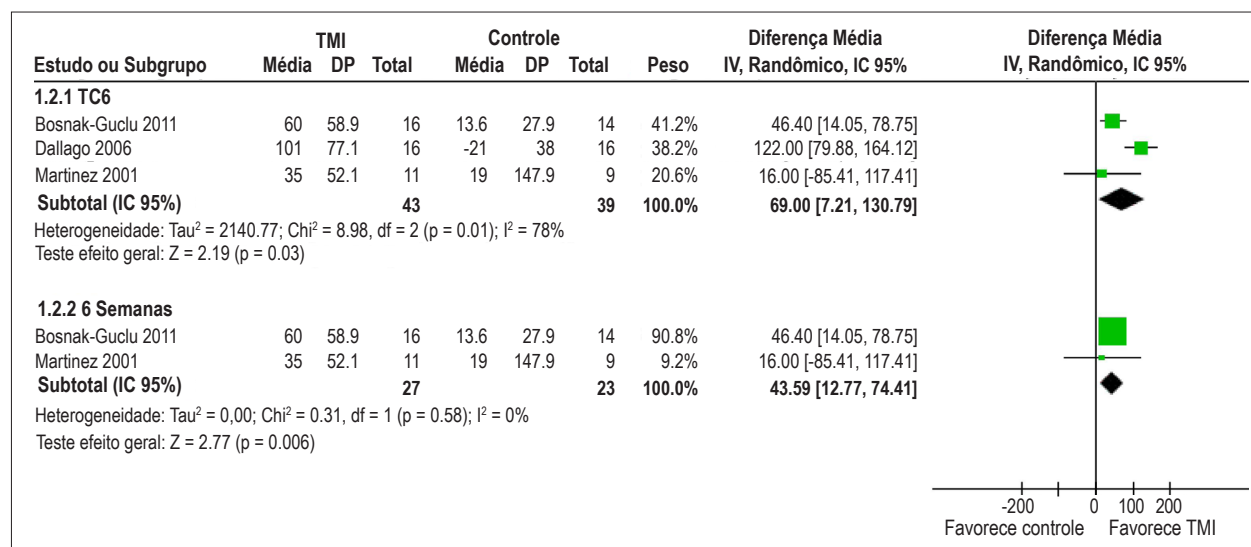


Fig. 3 - Distância percorrida no TC6 para o tratamento com treinamento muscular inspiratório versus grupo controle.

TMI - treinamento muscular inspiratório, IC - intervalo de confiança, DP - desvio padrão. 1.2.1 - Distância percorrida no TC6 para todos os estudos: 1.2.2 - Distância percorrida no TC6 para os estudos que realizaram TMI por seis semanas.

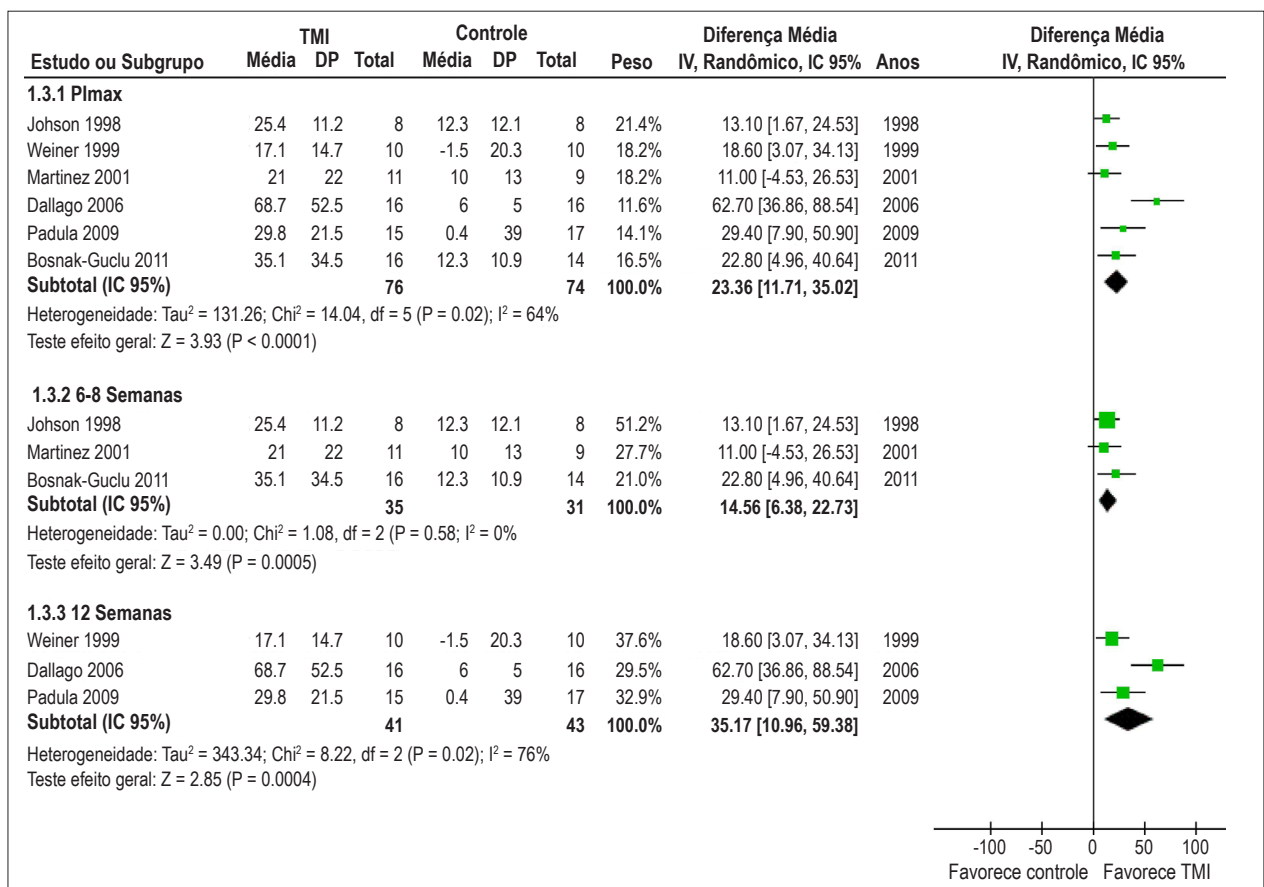


Fig. 4 - Pressão inspiratória máxima para o tratamento com treinamento muscular inspiratório versus grupo controle.

P<sub>l</sub>max - pressão inspiratória máxima; TMI - treinamento muscular inspiratório, IC - intervalo de confiança, DP - desvio padrão. 1.3.1 - P<sub>l</sub>max para todos os estudos; 1.3.2 - P<sub>l</sub>max para os estudos que realizaram TMI por 6-8 semanas; 1.3.3 - P<sub>l</sub>max para os estudos que realizaram TMI por 12 semanas.

durante 12 semanas produziram uma melhora ainda maior na P<sub>l</sub>max quando comparado com os grupos controles (35,17 cmH<sub>2</sub>O, IC 95%: 10,96 a 59,38) (Figura 4). Além disso, Weiner e cols.<sup>11</sup> foi o único estudo que utilizou TMI de alta intensidade (15% a 60% da P<sub>l</sub>max). Outros estudos realizaram o TMI com 30%<sup>8-10,12</sup> ou 40%<sup>14</sup> da P<sub>l</sub>max. Quando esse estudo foi omitido individualmente das metanálises para avaliar possíveis influências individuais sobre os resultados, a heterogeneidade e a diferença média ponderada se mantiveram inalteradas.

Winkelmann e cols.<sup>24</sup> mostraram que o TMI mais EA (57 ± 12 a 120 ± 12) e grupo EA (56 ± 13 a 95 ± 14) apresentaram melhora significativas na P<sub>l</sub>max. Também, o incremento médio de 110% na P<sub>l</sub>max nas 12 semanas no grupo TMI mais EA foi significativamente maior do que o incremento médio de 72% observado no grupo EA.

## Discussão

### Sumário das evidências

Nesta revisão sistemática, verificou-se que o TMI foi associado com melhora significativa na capacidade funcional e

força muscular inspiratória em pacientes com ICC. No entanto, o TMI proporcionou uma melhora significativa no VO<sub>2</sub> máximo apenas nos estudos que realizaram TMI por 12 semanas contra grupos sem carga inspiratório e em pacientes com fraqueza muscular inspiratória.

A melhora do VO<sub>2</sub> máximo pelo TMI realizada durante 12 semanas pode ser atribuída ao atraso no desenvolvimento de fadiga diafragmática em pacientes com ICC, levando a uma redução na ativação de músculos respiratórios adicionais, aumentando a eficiência ventilatória, e/ou reduzindo o fluxo de sangue exigido pelos músculos respiratórios durante o exercício, reduzindo consequentemente a ativação simpática e melhorando a vasodilatação sistêmica, perfusão dos músculos periféricos, e aumentando a capacidade funcional<sup>25,26</sup>. Em um grupo de pacientes com ICC, Chiappa e cols.<sup>27</sup> demonstraram que o TMI foi capaz de melhorar o fluxo sanguíneo dos músculos dos membros inferiores, tanto no exercício quanto no repouso, no contexto de fadiga muscular respiratória, sugerindo que o metaborreflexo muscular inspiratório tenha sido parcialmente atenuado<sup>28</sup>. Em nosso estudo, demonstramos que a duração da intervenção e a fraqueza muscular inspiratória são parcialmente responsáveis pelas mudanças positivas observadas nos pacientes.

Quanto a distância percorrida no TC6, observamos um incremento clinicamente significativo<sup>29</sup> para os pacientes do

grupo TMI. Além disso, observamos que o estudo que incluiu pacientes com fraqueza muscular inspiratória, que realizaram TMI durante 12 semanas, e que possuíam um grupo controle que recebeu TMI-placebo sem carga inspiratória<sup>8</sup>, apresentou maiores ganhos nessa variável. Isso pode ser devido ao maior grau de deficiência nos pacientes incluídos nesse estudo e à duração mais longa da intervenção, e a comparação do grupo TMI com um grupo controle que recebeu TMI-placebo sem carga inspiratória. Laoutaris e cols.<sup>13</sup> demonstraram que existe uma correlação inversa entre mudança na dispneia e distância percorrida, provavelmente ligada à melhora na capacidade de exercício.

Nesta metanálise, encontramos um resultado diferente sobre a capacidade funcional. Observamos um aumento significativo na distância percorrida no TC6 o que não foi observado em relação ao VO<sub>2</sub> máximo. Isso pode ser explicado pelo fato de que testes máximo e submáximo têm determinantes fisiológicos e potencial para melhora pós-intervenção diferentes. Assim, paradigmas diferentes de testes podem não responder igualmente a uma determinada intervenção<sup>30</sup>. Além disso, na análise do VO<sub>2</sub> máximo houve um pequeno número de pacientes e, conforme a abordagem GRADE, a qualidade da evidência apresentada por esse resultado foi muito baixa, em razão das limitações na metodologia, imprecisão e inconsistência dos resultados. Acreditamos que novas pesquisas possam aumentar a confiança e alterar as estimativas de efeito.

Além disso, observamos que o TMI melhorou significativamente a PImáx em comparação com os grupos controle. Diversos estudos têm observado que a PImáx é reduzida em pacientes com ICC. Mancini e cols.<sup>31</sup> foram os primeiros a demonstrar os efeitos benéficos do treinamento muscular respiratório seletivo na melhora da força muscular respiratória e capacidade aeróbica geral na ICC. A melhora na função muscular inspiratória pode ter alcançado descarga respiratória com a restauração do equilíbrio entre a capacidade dos músculos inspiratórios para sustentar a atividade e as cargas inspiratórias. Há evidências de que a fraqueza muscular respiratória, observada em pacientes com ICC, é reversível. Além disso, essa variável se correlaciona significativamente com o VO<sub>2</sub> máximo, o que sugere que a fraqueza muscular respiratória contribui para o déficit na capacidade de exercício na ICC<sup>28</sup>.

Outro aspecto a destacar é o que diz respeito à carga analisada nos artigos que variaram de 30% a 60% da PImáx. Em um estudo não randomizado, Laoutaris e cols.<sup>32</sup> compararam TMI de alta intensidade contra baixa intensidade, em pacientes com ICC. O regime de treinamento de alta intensidade contemplou esforços repetitivos a 60% da PImáx até a exaustão, enquanto o grupo de baixa intensidade treinou a 15% da PImáx com apenas seis esforços inspiratórios. Os pacientes de ambos os grupos treinaram três vezes por semana, durante 10 semanas. Enquanto houve um aumento estatisticamente significativo na PImáx em ambos os grupos após o treinamento, quando comparada com a condição basal, os ganhos foram maiores no grupo de alta intensidade de treinamento. Nessa análise sistemática, Weiner e cols.<sup>11</sup> foi o único estudo que utilizou TMI de alta intensidade (15% a 60% da PImáx); porém, quando esse estudo foi

omitido individualmente da metanálise para avaliar possíveis influências individuais nos resultados, a heterogeneidade e a diferença média ponderada permaneceram inalteradas.

### Pontos fortes e limitações da revisão

O nosso estudo apresenta vários pontos fortes metodológicos, os quais são: 1 A questão de revisão focada; 2 A pesquisa bibliográfica abrangente e sistemática; e 3 A colaboração de uma equipe multidisciplinar de pesquisadores na área da saúde e metodologistas que utilizaram critérios de elegibilidade explícitos e reprodutíveis. Além disso, realizamos a metanálise para expressar quantitativamente os resultados obtidos e avaliação da qualidade da evidência para cada desfecho analisado.

Observamos que muitos desses ECR foram metodologicamente limitados por um grau de viés. Apenas um estudo descrevia claramente o cegamento (pacientes e terapeutas)<sup>14</sup>, e a confidencialidade da ocultação da alocação<sup>12</sup>, e quatro ensaios relataram que os avaliadores dos desfechos foram cegos<sup>8,11,14,24</sup>. Além disso, um estudo<sup>10</sup> não descreveu as perdas e exclusões que ocorreram durante o treinamento. Portanto, as análises de sensibilidade foram prejudicadas pela qualidade metodológica apresentada pelos estudos incluídos e pelo pequeno número de estudos e participantes. Além do mais, os estudos incluídos não têm poder suficiente, pois mesmo realizando a metanálise, os intervalos de confiança de 95% continuaram sendo amplos, sugerindo que novos estudos deveriam ser realizados com um número maior de pacientes e maiores períodos de acompanhamento.

De acordo com a abordagem GRADE, todos os resultados apresentaram qualidade da evidência baixa ou muito baixa. Isso indica que qualquer estimativa de efeito é muito incerta e é muito provável que uma pesquisa adicional tenha um impacto mais importante sobre a nossa confiança para estimar o efeito, e é provável que altere a estimativa<sup>22</sup>, sugerindo que novos estudos deveriam ser realizados com um maior número de pacientes.

Decidimos realizar uma revisão sistemática com metanálise, uma vez que esse tipo de estudo pode fornecer estimativas mais confiáveis da eficácia do tratamento do que ensaios individuais, porque possui maior poder estatístico. Em razão da heterogeneidade estatística encontrada na metanálise, realizamos uma exploração detalhada das possíveis fontes de heterogeneidade entre os estudos, incluindo uma descrição detalhada da análise de sensibilidade e análise de subgrupos. Os passos utilizados para analisar as heterogeneidades moderada e alta dos estudos foram: 1) executar as metanálises retirando um artigo de cada vez para verificar se algum estudo individual explicava a heterogeneidade; 2) realizamos análises de sensibilidade, com base em informações clínicas pré-especificadas relevantes que tenham influência nos efeitos do TMI sobre os resultados [duração da intervenção, intervenção realizada pelo grupo controle, carga inspiratória e se os estudos incluíam pacientes com fraqueza da musculatura inspiratória (PImáx < 70% do valor previsto)]. Usando essas análises, observamos que o TMI para pacientes com fraqueza



dos músculos inspiratórios, e submetidos a TMI durante 12 semanas, aumenta os ganhos em todos os resultados avaliados. Ainda, a carga inspiratória não parece influenciar nos resultados observados.

## Conclusões

Esta revisão sistemática com metanálise sugere que o tratamento com treinamento muscular inspiratório melhora a capacidade funcional e força muscular inspiratória, merecendo assim consideração como intervenção adicional em pacientes com ICC. No entanto, a qualidade metodológica dos artigos incluídos e os pequenos tamanhos de amostra sugerem que são necessários novos ECR sobre esse assunto. Os estudos devem ser planejados com maior rigor metodológico, um número maior de pacientes e períodos de intervenção mais longos.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Graciele Sbruzzi pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia e Programa de Pós-Graduação em Ciência da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

## Apêndice - Estratégia de busca usada na base de dados MEDLINE

#1	Heart next failure OR cardiac next insufficienc* OR dilated next cardiomyo* OR heart ventricle OR heart failure congestive OR ventricular dysfunction OR cardiomyopathy congestive OR heart failure
#2	Respiratory muscle training OR Inspiratory muscle training OR Breathing exercises
#3	Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]
#4	#1 AND #2 AND #3

## Referências

- Lindsay DC, Lovegrove CA, Dunn MJ, Bennett JG, Pepper JR, Yacoub MH, et al. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17(8):1239-50.
- Mancini D, Nazzaro D, Ferraro N, Chance B, Wilson J. Demonstration of respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(4):492-8.
- Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Alexopoulos G, Samakovli A, Kanakakis J, et al. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1999;100(5):503-8.
- Laoutaris I, 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):489-96.
- 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.
- Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder A, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(2):95-101.
- Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(3):254-60.
- Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-63.
- Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19(8):1249-53.
- Martinez A, Lisboa C, Jalil J, Munoz V, Diaz O, Casanegra P, et al. [Selective training of respiratory muscles in patients with chronic heart failure]. *Rev Med Chi I*. 2001;129(2):133-9.
- Weiner P, Waizman J, Magadle R, Berar-Yanay N, Pelled B. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol*. 1999;22(11):727-32.
- Padula CA, Yeaw E, Mistry S. A home-based nurse-coached inspiratory muscle training intervention in heart failure. *Appl Nurs Res*. 2009;22(1):18-25.
- Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Degiannis D, et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(5):679-85.
- Bosnak-Guclu M, Arkan H, Savci S, Inal-Ince D, Tulumen E, Aytimir K, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respir Med*. 2011;105(11):1671-81.
- Moseley AM, Sherrington C, Elkins MR, Herbert RD, Maher CG. Indexing of randomised controlled trials of physiotherapy interventions: a comparison of AMED, CENTRAL, CINAHL, EMBASE, hooked on evidence, PEDro, PsycINFO and PubMed. *Physiotherapy*. 2009;95(3):151-6.

## Artigo de Revisão

16. Padula CA, Yeaw E. Inspiratory muscle training: integrative review of use in conditions other than COPD. *Res Theory Nurs Pract.* 2007;21(2):98-118.
17. Robinson K, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):150-3.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
19. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* River Street:John Wiley;2008.
20. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
21. Collaboration TC. [Accessed on 2010 March 13]. Available from: [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org).
22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
23. Brozek J, Oxman A, Schünemann H. GRADEpro. 3.2 for Windows. [Accessed on 2009 June 26]. Available from: <http://www.cc-ims.net/revman/other-resources/grade-pro-ed2008>.
24. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Vecili PR, 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.
25. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF, Nickele GA, Nelson WB, et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol.* 1997;82(5):1573-83.
26. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation.* 1996; 193(5):940-52.
27. 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.
28. Wong E, Selig S, Hare DL. Respiratory muscle dysfunction and training in chronic heart failure. *Heart Lung Circ.* 2011;20(5):289-94.
29. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J.* 2009;39(8):495-501.
30. Whipp BJ, Ward SA. Quantifying intervention-related improvements in exercise tolerance. *Eur Respir J.* 2009; 33(6):1254-60.
31. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1995; 91(2):320-9.
32. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Chaidaroglou A, et al. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28(2):99-106.