

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO**

Larissa Carolina Brandão da Cunha

**Efeitos do treinamento muscular
inspiratório semissupervisionado
comparado ao supervisionado em
cardiopatas: metanálise em rede de
ensaios clínicos randomizados**

**Porto Alegre
2021**

Larissa Carolina Brandão da Cunha

**Efeitos do treinamento muscular
inspiratório semissupervisionado
comparado ao supervisionado em
cardiopatas: metanálise em rede de
ensaios clínicos randomizados**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Della Méa Plentz

Coorientadora: Dra. Cinara Stein

**Porto Alegre
2021**

Catálogo na Publicação

Cunha, Larissa Carlina Brandão da
Efeitos do treinamento muscular inspiratório
semisupervisionado comparado ao supervisionado em
cardiopatas: metanálise em rede de ensaios clínicos
randomizados / Larissa Carlina Brandão da Cunha. -- 2021.
74 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2021.

Orientador(a): Rodrigo Della Múa Plentz ;
coorientador(a): Cinara Stein.

1. Placa motora. 2. Unidades motoras. 3. Medidor de
pressão respiratória mecânico. 4. Intervalos de
referências de pressões respiratórias. 5. Threshold
Inspiratory Muscle Trainer; POWERbreathe. I. Título.

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

Dedicatória

A Deus por ele ter colocado a paixão pela fisioterapia na minha vida. E à minha família por me incentivar a buscar a realização dos meus sonhos.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por esta conquista, sei que a paixão pela fisioterapia cardiovascular foi dádiva Dele na minha vida. E também sei, que desde a minha formação, em especial, a partir da disciplina cursada com a Prof. Dra. Luciane Dalcanale, Ele tem me agraciado com situações e colocado pessoas muito especiais nesta trajetória, que me inspiraram e inspiram ser uma profissional melhor e a buscar o conhecimento sempre.

Sou imensamente grata aos meus pais (Edemar e Clarice), por me estimularem sempre ir atrás dos meus sonhos, me ensinarem que o conhecimento transforma vidas e que todo sonho é possível de ser realizado com dedicação e perseverança. Amo vocês.

A minha irmã, cunhado e sobrinha (Bárbara, Rafael e Manuela), por cada palavra de carinho e estímulo; por acreditarem no meu potencial e transmitirem amor e afeto, que na maioria das vezes, foi a distância.

A minha amiga Jordana, por me mostrar que laços de amizade surgem para nos tornar pessoas, profissionais e pesquisadores melhores. Nossa amizade tornou tudo mais fácil nessa trajetória de pesquisa e estudos.

A minha Coorientadora Cinara Stein, uma das fisioterapeutas que mais me inspiram nesta vida, desde que nós conhecemos em 2016, tem muito me ensinado sobre fisioterapia, pesquisa, humildade e ética. Admiro muito essa mulher pesquisadora, sem dúvidas para mim foi um dos melhores presentes tê-la como coorientadora.

Ao meu mestre, Dr. Rodrigo Della Méa Plentz, por acreditar no meu potencial e me conceder a oportunidade de um crescimento intelectual e pessoal neste nível. Ele, um ser humano incrível, que transborda conhecimento a cada palavra dita e muitas vezes até no seu silêncio. Minha gratidão por ele estimular meu raciocínio crítico e ser o maior responsável pela construção desta pesquisadora iniciante. O que mais admiro nele é a capacidade abordar temas de fisioterapia, gestão, empreendedorismo e questões sociopolíticas, contribuindo para que seus alunos se tornem pesquisadores com mentes pensantes e que busquem mais do que produções científicas, mas sim que o conhecimento da pesquisa científica transforme de alguma forma positiva a sociedade em que vivemos. Gratidão por ter ele como mestre.

*“O ser humano é aquilo que a educação
faz dele”*

Immanuel Kant

RESUMO

Introdução: O treinamento muscular inspiratório (TMI) é recomendado para cardiopatas devido promover aumento na força muscular inspiratória (FMI), capacidade funcional, qualidade de vida (QV) e diminuir dispneia. Estes benefícios ocorrem devido sua capacidade de modificar diretamente o metaboreflexo diafragmático, otimizando o fluxo sanguíneo periférico e reduzindo a resistência vascular periférica. A realização do TMI depende de um dispositivo pequeno e portátil, podendo ser realizado com supervisão integral ou de forma semissupervisionada, onde algumas poucas sessões possui supervisão e as demais ocorrem no domicílio.

Objetivo: Verificar através de uma revisão sistemática com metanálise de rede, o atual nível de evidência do efeito do TMI supervisionado (SP) versus semissupervisionado (SS) em cardiopatas.

Métodos: Buscamos nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL, LILACS e PEDro desde o início da base de dados até novembro de 2019. Incluímos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram o TMI SS ou SP em cardiopatas. O desfecho primário foi a força muscular inspiratória avaliada através da pressão inspiratória; e os desfechos secundários foram capacidade funcional avaliada através do consumo máximo de oxigênio (picoVO₂) e teste de caminhada de 6 minutos (TC6m) e QV avaliado através do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). A seleção do estudo e extração de dados foram realizadas por dois revisores independentes. O risco de viés foi avaliado com RoB 2.0 e a qualidade da evidência com Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Classificação de Recomendações (GRADE). Para comparar os tratamentos, conduzimos metanálise em rede usando abordagem frequentista e modelo de efeitos aleatórios.

Resultados: Incluímos 11 ECRs, com um total de 367 pacientes. O TMI SS demonstrou ser significativamente melhor comparado ao TMI SP para variáveis como picoVO₂ (DM: 2,664ml/kg/min; 95% CrI 1,945 a 3,401) e para o MLHFQ (DM: -11,47 points; 95% CrI -18,47 a -4,44). Não houve diferença significativa entre as duas intervenções na análise de FMI (DM: -7,40 cmH₂O; 95% CrI -15,96 a 1,57) e para o TC6 (DM: 32,25 m; 95% CI -168,80 a 222,80).

Conclusão: O IMT SS apresentou maiores incrementos para o picoVO₂ e QV. Para as variáveis P_{lmax} e TC6 ambos apresentam benefícios semelhantes. Estes resultados colaboram para preencher a lacuna criada pela falta de comparações diretas do TMI SP versus SS em cardiopatas. Entretanto ainda há necessidade de evidências diretas com maior poder de evidência no tema. PROSPERO CRD42020152503.

Palavras-chave: Fisioterapia, Terapia Respiratória, Debilidade Muscular, Qualidade de Vida, Consumo de Oxigênio.

ABSTRACT

Introduction: Inspiratory muscle training (IMT) is recommended for cardiac patients because it promotes an increase in inspiratory muscle strength (IMS), functional capacity, quality of life (QL) and decreases dyspnea. These benefits occur due to its ability to directly modify the diaphragmatic metaboreflex, optimizing peripheral blood flow and reducing peripheral vascular resistance. The performance of the IMT depends on a small and portable device, and it can be performed with full supervision or in a semi-supervised way, where a few sessions are supervised and the others take place at home.

Objective: To verify, through a systematic review with network meta-analysis, the current level of evidence of the effect of supervised (SP) versus semi-supervised (SS) IMT in cardiac patients.

Methods: We searched MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL, LILACS and PEDro databases until March 2020. We included randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the TMI SS or SP in cardiac patients. The primary outcome was IMS assessed through inspiratory pressure; and secondary outcomes were functional capacity assessed through maximal oxygen uptake (picoVO₂) and 6-minute walk test (6MWT) and QL assessed through the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Study selection and data extraction were performed by two independent reviewers. The risk of bias was assessed with RoB 2.0 and the quality of evidence with Assessment, Development and Assessment of Classification of Recommendations (GRADE). To compare treatments, we conducted network meta-analysis using a frequentist approach and random effects model.

Results: We included 11 RCTs, with a total of 367 patients. Direct meta-analyses were conducted first. The TMI SS proved to be significantly better compared to the IMT SP for variables such as peakVO₂ (DM: 2.664 ml/Kg/min; 95% CrI 1.945 to 3.401) and for the QV (DM: -11.47 points; 95% CrI -18.47 to -4.44). There was no significant difference between the two interventions in the IMS analysis (MD: -7.40 CmH₂O; 95% CrI -15.96 to 1.57) and for the 6MWT (MD: 32.25 m; 95% CI - 168.80 to 222.80).

Conclusion: The IMT SS showed greater increments for peakVO₂ and QL. For the variables inspiratory muscle strength and TC6 both have similar benefits. These results collaborate to fill the gap created by the lack of direct comparisons of IMT SP versus SS in cardiac patients. However, there is still a need for direct evidence with greater power of evidence on the subject. PROSPERO CRD42020152503.

Keywords: Physiotherapy, Respiratory Therapy, Muscle Weakness, Quality of Life, Oxygen Consumption

LISTA DE FIGURA

Figura 1. Placa motora	22
Figura 2. Unidades motoras	23
Figura 3. Medidor de pressão respiratória mecânico	32
Figura 4. Intervalos de referências de pressões respiratórias.	34
Figura 5. Threshold Inspiratory Muscle Trainer; POWERbreathe	36
Figura 6. Ilustração dos braços da análise metanálise em rede	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP - Adenosina de trifosfato
AVC - Acidente vascular cerebral
CmH₂O - centímetros de água
CRM - Cirurgia de revascularização do miocárdio
CO₂ - Gás carbônico
DAC - Doença arterial coronariana
DCI - Doença cardíaca isquêmica
DCNT - Doença crônica não transmissível
DCV - Doenças cardiovasculares
DM- Diabetes mellitus
DMC - Disfunção microvascular coronariana
DNA - Ácido desoxirribonucleico
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA - Ensaio clínico aleatório
ECA - Enzima de conversão da angiotensina
ECR - Ensaio clínico randomizado
eNOS - Óxido nítrico sintase
FE - Fração de ejeção
GlcNAc - O-glicosilação com N-acetil-glucosamina

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HIV - Vírus da imunodeficiência humana
HAP - Hipertensão arterial pulmonar
IAM - Infarto agudo do miocárdio
IAMSSST - Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
IAMCSS - Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
IC - Insuficiência Cardíaca
ICC - Insuficiência cardíaca congestiva
ICFEr - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICFEp - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IL-6 - Interleucina-6dcnt

IMT - Inspiratory muscle training

TMI - Treinamento muscular respiratório

K + - Potássio

LOX-1 - Receptor-1 de lipoproteína de baixa densidade oxidada semelhante à lectina

MD - Mean difference

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MLHFQ - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

MyHC - Cadeia pesada de miosina

Mm- milímetros

Na + - Sódio

NYHA - New York Heart Association

OMS - Organização Mundial da Saúde

OxLDL - lipoprotéínas de baixas densidades oxidativas

O₂ - Oxigênio

ONOO⁻ - Peroxi-nitrito

PEDro - Physiotherapy Evidence Database

PEmax - Pressão inspiratória máxima

RAA - Renina-angiotensina-aldosterona

RCT - Randomized clinical trial

RNA - Ácido ribonucleico

RS - Revisão sistemática

SCA - Síndrome coronária aguda

ON - Óxido Nítrico

TC6 - Teste de caminhada de 6 minutos

TA - Treinamento aeróbico

TMI- Treinamento muscular inspiratório

TNF - Fator de necrose tumoral

PA - Pressão arterial

PAS - Pressão arterial sistólica

PAD - Pressão arterial diastólica

PBE - Prática baseada em evidência

PCP - pressão capilar pulmonar

PDH - Piruvato desidrogenase

PDK - Piruvato desidrogenase quinase

PI_{máx} - Pressão inspiratória máxima

VE - Ventrículo esquerdo

VE/VCO₂ slope - relação ventilação pulmonar/produção de dióxido de carbono

VMI- Ventilação mecânica invasiva

VO₂pico - Pico de consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. JUSTIFICATIVA.....	4
3. REFERENCIAL TEÓRICO	5
3.1 Epidemiologia das doenças cardiovasculares	5
3.2 Fisiopatologia das principais DCV	6
3.2.1 Doença cardíaca isquêmica	6
3.2.3 Hipertensão arterial essencial	9
3.2.4 Doença cardíaca reumática.....	12
3.2.5 Fibrilação atrial	14
2.2.6 Hipertensão arterial pulmonar	16
4. CONSIDERAÇÕES SOBRE O SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO RELACIONADO AO TREINAMENTO DA MUSCULATURA INSPIRATÓRIA..	19
4.1 Sistema respiratório.....	19
4.2 Musculatura respiratória	20
4.3 Fibras musculares e unidades motoras.....	20
4.4. Déficit de força da muscular inspiratória	23
4.4.1 Envelhecimento e sarcopenia.....	23
4.4.2 Insuficiência cardíaca	24
4.4.3 Doenças valvares cardíacas.....	27
4.4.4 Cirurgias cardíacas	28
4.4.5 Fibrilação atrial	29
4.4.6 Hipertensão pulmonar	30
4.5 Avaliação da força muscular respiratória	30
4.5.1 Valores de referência.....	32
4.6 Histórico do treinamento muscular respiratório	33
4.7 Como treinar	34
5. REVISÕES SISTEMÁTICAS	35

6. OBJETIVOS.....	38
6.1 Objetivo geral	38
6.2 Objetivos específicos	38
REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no mundo e acarretam grande impacto na economia mundial por demandarem grandes investimentos com prevenção e tratamento. Estima-se que 12 a 16,5% do total do orçamento da saúde é gasto somente nessa condição. Além disso, uma das principais causas das aposentadorias por invalidez são em decorrência às DCVs (1).

Em 2017, as DCV causaram cerca de 17,8 milhões de mortes em todo o mundo, correspondendo a 330 milhões de anos de vida perdidos e outros 35,6 milhões de anos vividos com deficiência (2,3).

Só no Brasil, no ano de 2015, estima-se que o gasto público tenha sido superior a 5 bilhões de reais com internações hospitalares e consultas devido as DCV, sendo que o gasto por afastamentos temporários ou permanentes foi superior a 380 milhões de reais (4).

Sendo assim, as DCV representam um problema de saúde mundial para além do impacto financeiro, pois afetam a vida da população de forma significativa prejudicando a qualidade de vida em decorrência dos seus sintomas; tais como: dispneia, intolerância ao exercício e depressão (5,6,7).

Dentro do grupo das DCV temos as cardiopatias, as quais, normalmente, evoluem à insuficiência cardíaca (IC), sendo esta via final da condição cardiológica na maioria das vezes. Em sua estruturação fisiopatológica ocorre deterioração da vasorreatividade periférica, com disfunção endotelial (8) e inflamação crônica (9). Neste contexto, o exercício físico é uma estratégia terapêutica segura, que minimiza os efeitos do descondicionamento físico progressivo causado pela progressão natural da doença (10).

Sabe-se que doenças cardíacas e o descondicionamento físico também podem favorecer perda da força muscular inspiratória (FMI), a qual desencadeia ainda mais sintomas como dispneia e intolerância ao exercício. O tratamento ou prevenção da perda de FMI é o treinamento muscular respiratório (TMI), tendo como objetivo ganho de FMI através de exercício a partir de uma resistência inspiratória oferecida por um dispositivo com bocal, acarretando desfechos que vão além da ganho de FMI, dentre eles, melhora da capacidade cardiorrespiratória e qualidade de vida (11).

Estudos sugerem que o TMI age diretamente no metaborreflexo diafragmático, quimiorreflexo e barorreflexo. O metaborreflexo diafragmático é um reflexo desencadeado no esforço físico, no qual o sistema circulatório priorizada a irrigação sanguínea do diafragma, diminuindo o aporte sanguíneo para a musculatura periférica com intuito de facilitar a ventilação. O quimiorreflexo tem a intenção de manter adequados níveis de gases, como oxigênio e gás carbônico na circulação, a partir dele ocorre ativação do sistema nervoso simpático tendo respostas como aumento da frequência cardíaca e pressão arterial (PA). Em contrapartida, o barorreflexo é uma resposta vagal que diminui a resposta simpática, possibilitando a diminuição da frequência cardíaca e PA, mantendo assim adequado balanço entre o sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático, com intuito de regular a homeostase do organismo (12).

Nas cardiopatias, principalmente na IC, esses reflexos que servem para facilitar a ventilação estão em desbalanço na proporção de suas ativações, ocasionado assim maior ativação do sistema nervoso simpático do que o necessário, culminando em maior fluxo sanguíneo para músculos da respiração e menor para músculos periféricos, os quais também são importantes no esforço físico. Este cenário favorece a intolerância ao esforço, dispneia e fadiga precoce (12).

Os benefícios do TMI ocorrem por ele diminuir a resistência vascular periférica (RVP) e aumentar o fluxo de sangue para os músculos periféricos através da diminuição do metaborreflexo diafragmático; favorecendo maior tempo de tolerância ao exercício, com menor sensação de fadiga e dispneia. Além disso, ele também atenua a resposta quimiorreflexa periférica, que em pacientes cardiopatas está exacerbada durante o esforço; tendo uma minimização deste estímulo o indivíduo terá potencializado a vasodilatação sistêmica e a perfusão muscular periférica, otimizando a eficiência ventilatória e, conseqüentemente, a capacidade funcional (13).

A ciência através de algumas revisões sistemáticas (RS) com metanálise comprova os efeitos positivos no sistema cardiorrespiratório causado pelo TMI em indivíduos cardiopatas. Esses estudos englobaram pesquisas que utilizaram o TMI de forma supervisionada (SP) como também estudos que realizaram o treinamento de forma semissupervisionada (SS). Entretanto, nenhuma deles

relatou superioridade entre as formas de tratamento (11,14,15,16,17). Além disto, até o momento, não existem ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparem se os efeitos do TMI SP e do SS são igualmente benéficos em cardiopatas.

A metanálise de Smart et al., 2013 avaliou onze estudos (cinco deles utilizaram o TMI SS) totalizando 287 pacientes com IC, e observou que o TMI proporciona ganhos na aptidão cardiorrespiratória e na qualidade de vida tão positivos quanto aos obtidos com o treinamento aeróbico convencional. Ele ocasiona significativos ganhos no teste cardiopulmonar de exercício devido incremento do consumo picoVO₂ e otimiza a eficiência ventilatória observada na relação da ventilação pulmonar com a produção de dióxido de carbono (VE/CO₂ slope); observou-se também aumento da pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}), no teste de caminhada de seis minutos (TC6) e na melhora da qualidade de vida (15).

O TMI quando associado a programas de exercícios aeróbicos pode potencializar os efeitos benéficos do exercício, melhorando principalmente a qualidade de vida e dispneia (18). Um ECR, com indivíduos pós cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), objetivou avaliar o efeito do TMI associado ao treinamento aeróbico (TA) em comparação ao TA isolado e concluiu que o grupo que realizou o TMI associado ao TA apresentou melhores ganhos na capacidade de exercício, FMI, qualidade de vida e no perfil antioxidante quando comparado àqueles que realizaram TA isolado (19).

Percebe-se que há diversos cenários clínicos que investigam o efeito do TMI em cardiopatas, por exemplo, na IC, doenças das válvulas cardíacas, pré e pós operatórios de cirurgias cardíacas, na hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertensão pulmonar (HP) (18, 20, 21, 22, 23); demonstrando o quão bem consolidado está a indicação do TMI nessa população.

A partir da RS de Anderson et al., 2017, que objetivou comparar o efeito da reabilitação cardíaca (RC) domiciliar versus a reabilitação supervisionada em um centro de reabilitação, em relação a desfechos como mortalidade, morbidade e capacidade de exercício; concluiu que a reabilitação domiciliar é tão eficaz quanto os métodos convencionais presenciais em melhorar a qualidade de vida em pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM), CRM e em indivíduos com IC (24).

Entretanto, os meios de reabilitação cardiopulmonar a distância ainda são subutilizados na prática clínica devido as dificuldades de reembolso financeiro e devido ao fato que os profissionais da saúde ainda serem céticos em relação a segurança e eficácia do mesmo. Porém, com a instalação da pandemia causada pela COVID-19 os profissionais de saúde viram necessidade de continuar a prestação de serviços aos seus pacientes de forma segura; e então, se destacou o valor de modelos de reabilitação domiciliar, pois organizações de saúde enfatizam o isolamento social como forma de garantir a saúde do indivíduo enquanto não houvesse tratamento ou imunização (25).

Embora os tratamentos a distância estejam iniciando sua caminhada para a inserção na realidade clínica, o TMI realizado no domicílio tem sido utilizado já a alguns anos nas pesquisas clínicas, e a maioria demonstra desfechos positivos no sistema cardiorrespiratório (6, 26, 27). Além disso, esta forma de treinamento tem mostrado altos índices de aderência (28).

Sendo assim, por observar que há inúmeras pesquisas com TMI SS em cardiopatas, objetivamos verificar através de uma RS com metanálise em rede o atual nível de evidência do efeito do TMI SP em comparação ao SS em pacientes cardiopatas.

2. JUSTIFICATIVA

Apesar da existência de inúmeras pesquisas sobre o efeito do TMI no sistema cardiovascular para indivíduos cardiopatas, ainda há informações contraditórias e perguntas que permanecem sem respostas concretas nessa área do conhecimento. O efeito do TMI nos cardiopatas desperta o interesse de pesquisadores devido ao potencial efeito benéfico que o uso desse recurso traz no tratamento dos sintomas de doenças que afetam este sistema.

Uma dúvida clínica ainda não elucidada é em relação a melhor forma de treinamento, SP ou SS. Assim, a presente proposta possui como objetivo verificar através de uma RS com metanálise em rede de ensaios clínicos randomizados, o atual nível de evidência do efeito do TMI SP em comparação ao TMI SS em pacientes cardiopatas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Epidemiologia das doenças cardiovasculares

Todos os anos as DCV são responsáveis por inúmeras mortes em todo o mundo e por apresentarem taxas expressivas elas são definidas como a principal causa de morte mundial (30). No ano de 2019 elas foram responsáveis por 9 milhões de vidas perdidas. Estima-se que as pessoas viveram seis anos mais do que em 2000; entretanto, apenas cinco desses anos adicionais foram vividos com boa saúde devido as incapacidades impostas pelas DCV (31).

Nos últimos anos observou-se um crescente no número de mortes por DCV principalmente em países pouco desenvolvidos, revelando a importância dos fatores de risco além dos individuais (níveis de lipídios, PA, uso de tabaco), tais como as questões sociais e políticas que refletem diretamente na saúde, prevenção e tratamento (30).

Mais de 95% das causas de mortes por DCV são atribuídas a condições como: doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral (AVC), (HAS), doença cardíaca reumática e fibrilação atrial. A doença cardíaca isquêmica é a principal dentro do grupo das DCV, ela está relacionada com o envelhecimento e tem demonstrado nos últimos anos redução da sua incidência em países com desenvolvimento econômico alto, entretanto a população de países em desenvolvimento ainda sofre com suas implicações. Em 2015, foram estimados 7,29 bilhões de IAM no mundo e 110,5 milhões de casos prevalentes de doença cardíaca isquêmica (32).

A HAS contribui drasticamente para o desenvolvimento da IC, estima-se que no mundo, 26 milhões de pessoas convivam com IC. Em continentes como América do Norte e Europa a incidência permeia 1 a 2% da população, sendo 80% dos novos casos diagnosticados em indivíduos com mais de 65 anos. A sobrevida de indivíduos com IC é extremamente baixa, estudos sugerem que a sobrevida em 5 anos após o diagnóstico é apenas de 50% a 60% (32,33).

A doença cardíaca reumática é a quinta principal causa de mortalidade relacionada a DCV e ocupa o sexto lugar como causadora de deficiência por DCV, está relacionada principalmente com países pobres e com más condições de saúde; estima-se que ela afete 33,4 milhões de pessoas no globo (34).

A fibrilação atrial é a arritmia mais comum de significado clínico, é a sexta causa de morte e a oitava causa responsável por deficiência no grupo das DCV, sua incidência também aumenta com a idade e está associada com morbidades como AVC e IC. Porém, é subdiagnóstica em muitos países, podendo mascarar os reais números epidemiológicos (35).

Apesar da HP não estar no grupo entre as principais DCV, ela será abordada pois foi incluído nesta RS um estudo que analisou uma amostra com HP. Sabe-se que ela é uma doença relativamente rara, tendo sua incidência em torno de 1-3 casos por milhão, afetando mais mulheres do que homens em uma proporção de 1,7:1 e os indivíduos apresentam idade média de 36 ± 15 anos (36).

3.2 Fisiopatologia das principais DCV

As DCV são um grupo de doenças que afetam diretamente o coração e/ou vasos sanguíneos. A seguir será descrito a fisiopatologia das principais doenças deste grupo e da HAP.

3.2.1 Doença cardíaca isquêmica

De forma geral a doença cardíaca isquêmica é obstrução dos vasos que irrigam o miocárdio, muitas vezes relacionada com a aterosclerose, porém ela tem sua fisiopatologia ainda mais complexa que apenas a formação de ateroma nos vasos sanguíneos, podendo envolver a circulação macro ou microvascular. Na classificação de doença cardíaca isquêmica podemos classificar em “doença isquêmica aguda ou crônica”. Há denominação que engloba quatro apresentações da doença cardíaca isquêmica aguda: angina instável, infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST), infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e morte súbita (37).

A associação dos fatores clássicos de risco na gênese da disfunção endotelial, é uma condição primordial durante o processo da aterosclerose e suas complicações são bem conhecidas. Mecanismos lipídicos estão envolvidos nesta patologia, uma vez que hipercolesterolemia familiar torna os indivíduos mais suscetíveis a eventos coronarianos agudos, incluindo morte cardiovascular em idade jovem. E, não existe dúvida de que a hipercolesterolemia, assim como

o tabagismo, a HAS e o diabetes mellitus (DM) estejam associados à doença arterial coronariana (DAC), sendo fatores de risco relevantes para o desenvolvimento da doença cardíaca isquêmica (37).

A inflamação e a resposta imune adaptativa são importantes para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas e suas manifestações clínicas (38). As lipoprotéínas de baixas densidades oxidativas são considerados fundamentais em todo o processo de aterogênese, desde a formação da placa até a desestabilização dela, pois são as lipoproteínas que determinam a disfunção endotelial, estimulam a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), inibem a síntese de ON (óxido nítrico) e favorecem ainda mais a adesão de monócitos às células endoteliais ativadas (39,40). Sobre tudo, as lipoprotéínas de baixas densidades oxidativas podem induzir a migração e proliferação de células do músculo liso vascular, sendo que elas posteriormente serão ingeridas por macrófagos, resultando na formação de células espumosas. As lipoprotéínas de baixas densidades oxidativas também podem induzir a apoptose e necrose de células endoteliais vasculares, células do músculo liso vascular e macrófagos (41,42). Estudos relacionam à instabilidade da placa com a gravidade da isquemia em lesões ateroscleróticas coronárias em humanos (43).

Em condições fisiológicas, os leucócitos não são ativados pelo endotélio; entretanto, no processo inflamatório diretamente ligado à doença cardíaca isquêmica, há alteração da interação entre o endotélio e os leucócitos, ocasionando expressão de moléculas de adesão no endotélio, que se ligam aos leucócitos, potencializando a resposta inflamatória. Além do mais, a inflamação local produz algumas enzimas proteolíticas que fazem a placa aterosclerótica ter tendência a ruptura (44).

As lesões mais graves são moduladas pela superexpressão da LDL oxidada semelhante à lectina (LOX-1), um receptor eliminador que capta seletivamente as lipoprotéínas de baixas densidades oxidativas em células endoteliais. LOX-1 é altamente modulada por estímulos, como citocinas, forças mecânicas, angiotensina II, estresse oxidativo e diretamente pela ocorrência de lipoprotéínas de baixas densidades oxidativas (45).

Na reta final dos estágios da aterogênese, as lipoprotéínas de baixas densidades oxidativas contribuem para o desenvolvimento da morte apoptótica

das células endoteliais, provavelmente por meio da superexpressão, sendo que, este último parece ser mediado pela superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS). A modulação de LOX-1 por lipoprotéínas de baixas densidades oxidativas leva a superprodução de ânions superóxidos. Na presença de NO, eles promovem a geração de peroxi-nitrito (ONOO⁻), um oxidante altamente tóxico para as células endoteliais e que levam à apoptose celular (44).

E também, doenças como a DM promove a rápida progressão e complicações da doença aterosclerótica, pois favorece o dano vascular induzido por outros fatores de risco cardiovascular, como a dislipidemia. Ela também é associada à maior facilidade ruptura de placas e isquemia miocárdica assintomática, além de aumentar a produção de ROS que promovem a formação de lipoprotéínas de baixas densidades oxidativas (46).

A inflamação foi proposta como causa da vulnerabilidade da placa e potencial ruptura, responsável pela oclusão vascular arterotrombótica aguda e infarto do tecido. Na verdade, em pacientes apresentando síndrome coronariana aguda, estudos angiográficos identificaram lesões culpadas que não causam estenose acentuada, sendo assim, evidente que a ativação da placa ao invés da estenose, precipita isquemia e infarto (47).

A inflamação desempenha um papel fundamental na DAC e outras manifestações ateroscleróticas (48); as células imunes dominam as lesões ateroscleróticas iniciais. Além disso, as moléculas aceleram a progressão das lesões e a ativação da inflamação podendo desencadear a síndrome coronariana aguda. Então, pode-se afirmar que a lesão aterosclerótica silenciosa rompe devido a ativação dos macrófagos, células T e mastócitos e como consequência ocorre liberação de mais citocinas inflamatórias, proteases, fatores de coagulação, radicais e moléculas vasoativas, que podem desestabilizar as lesões (49,50).

O equilíbrio entre a atividade inflamatória e antiinflamatória controla a progressão da aterosclerose. Fatores metabólicos podem afetar esse processo de várias maneiras. Obviamente, eles contribuem para deposição de lipídios nas artérias, iniciando novos ciclos de recrutamento de células imunes. Além disso, o tecido adiposo de pacientes com síndrome metabólica e obesidade produz citocinas inflamatórias, particularmente fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6) (51).

Na árvore coronária, as arteríolas representam a microcirculação que reflete aproximadamente 60% da resistência coronária (52). Nas últimas décadas, a função da microcirculação coronária e as anormalidades estruturais têm sido descrito como um mecanismo patogênico relevante para doença cardíaca isquêmica. Disfunção microvascular coronariana representa um mecanismo fisiopatológico comum de IAM (53). O termo 'angina microvascular' para esta população de pacientes foi usado pela primeira vez em 1985, referindo-se à isquemia desencadeada por uma alteração na vasorregulação da artéria coronária da microcirculação (54). Além disso, uma alteração da tensão de cisalhamento agrava a disfunção do endotélio e aumenta a formação de trombo nas artérias epicárdicas (55).

3.2.3 Hipertensão arterial essencial

A HAS é uma doença crônica não transmissível (DCNT) entendida como níveis pressóricos elevados, em que o indivíduo se beneficia do tratamento, seja ele medicamentoso e/ou não, pois ela oferece riscos para diferentes órgãos. É uma condição multifatorial, envolvendo fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais na sua etiologia. Sua característica é a elevação persistente da PA, ou seja, pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 130 mmHg e/ou diastólica (PAD) maior ou igual a 80 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva (56).

Por se tratar de condição muitas vezes assintomática, a HAS costuma evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos). Ela é o principal fator de risco modificável para DCV, doença renal crônica e morte prematura. E associa-se a fatores de risco metabólicos como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e DM (57, 58).

A fisiopatologia dela é multifatorial e envolve disfunção endotelial e vascular do músculo liso, aumento do estresse oxidativo, ativação do sistema nervoso simpático e alteração da atividade reguladora renina-angiotensina-aldosterona (RAA) (59).

Na disfunção endotelial as células endoteliais são submetidas à tensão de cisalhamento exercida pelo sangue circulante na parede do vaso, sendo que

altas forças de cisalhamento são capazes transformar estímulos mecânicos em sinais intracelulares, induzindo alteração da estrutura e função (60).

A enzima de conversão da angiotensina (ECA) desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da hipertensão, IAM, AVC e aterosclerose; isso não só por gerar angiotensina II, mas também por degradar o peptídeo vasodilatador bradicinina. ECA endotelial exerce poder de regulação negativa em resposta ao cisalhamento estresse (61).

Sabe-se que a diminuição da produção de ON, o qual é um agente vasodilatador, leva ao desenvolvimento de hipertensão e aterosclerose. Moléculas de micro RNAs são reguladores de endotélio óxido nítrico sintase (eNOS). Por exemplo, microRNA-155 diminui a expressão de eNOS e estudos sugerem que citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) tende a aumentar a expressão do microRNA-155 em células endoteliais, contribuindo para a atenuação da vasodilatação dependente de ON (62).

As células do músculo liso vascular possuem a capacidade de modificar seu fenótipo dependendo das condições locais. Quando ocorre dano à parede do vaso, elas alteram seu fenótipo aumentando a proliferação, migração, síntese de colágeno e matriz extracelular, bem como diminuição da expressão de marcadores de contratilidade típicos para este tipo de célula muscular (63).

A atividade simpática e o RAA cooperam na regulação da PA, pois os neurônios simpáticos ativam o sistema RAA intra-renal e angiotensina II facilita transmissão nervosa simpática. É conhecido que os receptores de angiotensina II estão presentes universalmente na árvore arterial e produzem acentuada contração em segmentos isolados de todos os leitos arteriais (64); além de exercer importantes efeitos tróficos sobre a parede arterial e aumento da produção de colágeno nas células do músculo liso vascular (65).

3.2.4 Insuficiência cardíaca

A IC é uma síndrome clínica complexa, pois o coração é incapaz de manter o suprimento de sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, então através de elevadas pressões de enchimento o coração tenta manter a homeostase. Ela pode ser causada por inúmeros fatores, tais como alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e

sintomas típicos que decorrem da redução do débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço (66).

Ela pode ser classificada como IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) ou com fração de ejeção reduzida (ICFEr). O ponto de corte exato para fração de ejeção (FE) preservada permanece discutível, e cada uma delas apresenta uma fisiopatologia diferente uma da outra (67).

A IC se desenvolve a partir de um evento que desencadeia o início da disfunção ventricular e, finalmente, surgem os sintomas de IC. O evento desencadeador, pode ser abrupto, como é o caso do IAM e a miocardite viral, ou pode ser gradual, desenvolvendo-se ao longo do tempo, como é o caso da hipertrofia do ventrículo esquerdo de origem genética. Inicialmente, mecanismos tentarão compensar para manter o funcionamento cardíaco, entretanto com o passar do tempo ocorrerá disfunção do VE (67).

Ocorre, com o tempo, retenção de sal e água, então o sistema nervoso central e a cascata neuro-hormonal, são regulados positivamente após o evento desencadeador, com intuito de ajudar a preservar o débito cardíaco, aumentando frequência cardíaca e volume sistólico. Como consequência aparecem os efeitos deletérios, incluindo hipertrofia e remodelação do VE, edema pulmonar e vasoconstrição excessiva, promovendo a progressão da IC (68, 69).

O organismo tenta aumentar os níveis de peptídeos vasodilatadores endógenos com objetivo de neutralizar os efeitos vasoconstritores de ativação neuro-hormonal, porém na maioria das vezes são insuficientes (68, 69). Além do mais, há perturbações que incluem anormalidades na sinalização celular, com aumento da apoptose dos miócitos, fibrose, necrose, e inflamação, que contribuem para a remodelação ventricular. Interação ventricular e função valvar (ou seja, regurgitação mitral ou tricúspide) estão comprometidas, e também, há predisposição para o desenvolvimento de arritmias supraventriculares e ventriculares (68, 69, 70, 71, 72).

A IC na maioria das vezes se desenvolve a partir de anormalidades estruturais ou funcionais miocárdicas intrínsecas. Especificamente no cenário de ICFEr, uma condição patológica que pode precipitar o desenvolvimento é a DAC. A DAC pode ser avaliada por meios invasivos ou não invasivos e o tratamento dela em casos em que a doença cardíaca isquêmica exige tratamento

intervencionista com revascularização pode melhorar ou resolver a disfunção miocárdica (73,74).

As cardiopatias não isquêmicas são classificados em genéticas, mistas e causas adquiridas. Na categoria mista, há uma proporção significativa (20 - 35%) são definidas como cardiomiopatia dilatada que pode ser cardiomiopatia familiar, definido como 2 ou mais membros da família intimamente relacionados com cardiomiopatia dilatada (75, 76).

Há classificação de cardiomiopatia induzida, ela ocorre em decorrência a quimioterapia e sua incidência aumentou exponencialmente na última década com o crescimento das opções quimioterápicas, bem como melhores taxas de sobrevida em longo prazo de pacientes tratados com cardiotoxicos quimioterapia e radiação. Além dos efeitos cardiovasculares a exposição a quimioterapia e a radiação pode levar ao surgimento de DAC, doença vascular periférica, DM e síndrome metabólica, HAS, doença valvular, doença de condução, doença pericárdica e cardiomiopatia restritiva. Embora uma proporção de pacientes possa desenvolver ICFEr de forma aguda com o início da terapia, todos aqueles expostos a estes agentes estão em risco de desenvolver IC após anos (77, 78).

Tanto a obesidade quanto o DM são fatores de risco independentes para o desenvolvimento futuro de IC (79). Um das teorias que explica o desenvolvimento da IC em obesos é o aumento do volume de sangue circulante, lipotoxicidade miocárdica, e deposição de lipídios no miocárdio, resultando em disfunção miocárdica (80,81).

Já a cardiomiopatia diabética se reconhece por meio de vários mecanismos, incluindo aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, aterosclerose acelerada, produtos finais de glicação, disfunção celular e mudanças no metabolismo miocárdico e utilização ineficiente de glicose no contexto da resistência à insulina (82,83,84).

3.2.4 Doença cardíaca reumática

Nas últimas décadas, a doença cardíaca reumática desapareceu amplamente em países desenvolvidos e o número de casos clínicos mudou para grupos de idade mais avançada. Além disso, programas de controle da doença foram implementados com sucesso em alguns países em desenvolvimento na

última parte do século 20, levando o mundo, de forma geral, diminuir gatos com ela (85).

A cardiopatia reumática crônica e a febre reumática são complicações não supurativas da faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA) e decorrem de resposta imune tardia a esta infecção em populações geneticamente predispostas (86). Condições socioeconômicas que levam ao aumento da exposição ao EBGA inclui aglomeração doméstica, higiene precária e baixo acesso a serviços médicos. Entretanto, o porquê apenas uma minoria de pessoas (<6%) que moram em áreas endêmicas de EBGA desenvolver febre reumática é pouco entendido (87).

Existem duas teorias de como a infecção por EBGA danifica os tecidos do hospedeiro; a teoria do mimetismo molecular se baseia na teoria que as moléculas do organismo infectante são antígenicamente semelhantes às moléculas dos tecidos do hospedeiro; quando o hospedeiro está imune a resposta visa essas moléculas, ambas são danificadas. No caso de febre reumática aguda, dois antígenos estreptocócicos principais foram implicados: a proteína M de superfície e GlcNAc (peptítopo imunodominante do grupo A) (88). A teoria do “neo-antígeno”, mais desenvolvimento recente, sugere que o organismo EBGA ganha acesso à matriz de colágeno subendotelial, nela as proteínas M se ligam à região CB3 do tipo IV colágeno, criando um neo-antígeno que induz um resposta autoimune contra o colágeno (89).

Em ambas as teorias, pensa-se que o dano inicial aos tecidos cardíacos ocorre devido a anticorpos, com respostas celulares subsequentemente implicadas como a cascata imunológica. Estes anticorpos reconhecem o endotélio valvar e expressam moléculas de adesão como células vasculares, permitindo células T CD4 ativadas por EBGA. Com o tempo, a degradação do tecido, envolvendo parcialmente autoanticorpos e ativação do complemento, lançamentos adicionais de antígenos endógenos; estimulando mais células T CD4, que produzem citocinas, levando a mais inflamação valvar. Com o tempo, episódios sucessivos acoplados a resolução leva a neovascularização e fibrose (90).

A doença cardíaca reumática é geralmente clinicamente silenciosa, até que se manifeste a idade adulta. Muitos indivíduos ela apresentam mais tarde em seu processo de doença uma ou mais sequelas. O estudo REMEDY seguiu

3.343 indivíduos com doença cardíaca reumática sintomáticos em 14 países; a maioria dos indivíduos tinha de 15 a 49 anos de idade e menos da metade lembra de uma história de febre reumática. A IC, HAP e a fibrilação atrial foram as complicações médicas mais frequentes. Em torno de 20% demonstraram diminuição da FE ventricular esquerdo, e cerca de um terço aumentou o diâmetro ventricular esquerdo, enfatizando o consequências da apresentação tardia (91).

As complicações ao longo de 24 meses de acompanhamento sugerem principalmente são IC de início recente, seguido por AVC ou ataque isquêmico transitório e endocardite infecciosa (91).

3.2.5 Fibrilação atrial

A fibrilação atrial é a forma sustentada mais comum de arritmia e está associado com um aumento de duas vezes na mortalidade prematura e com os importantes eventos cardiovasculares adversos, como IC, AVC e IAM. Ela é uma arritmia complexa, pode ser o resultado final de vários processos fisiopatológicos diferentes, com heterogeneidade entre pacientes (92).

Definida por atividade atrial rápida e descoordenada; conceitualmente, o início e manutenção dela podem ser vinculados à interação entre um “gatilho” e o substrato. Um “gatilho” é um foco de disparo rápido que pode atuar como um iniciador para a arritmia, já a manutenção geralmente requer um “substrato”, isto é, características eletrofisiológicas, mecânicas e anatômicas dos átrios que a sustentam. O desenvolvimento deste substrato normalmente inclui eletricidade e elementos estruturais da remodelação atrial. A remodelação atrial engloba mudanças nas propriedades de canais iônicos que afetam a ativação e condução do miocárdio atrial, enquanto a remodelação estrutural se refere a alterações na arquitetura do tecido, microscópico (fibrose) e macroscópico (dilatação atrial) (92).

Estudos sugerem que existe uma progressão ao longo do tempo de uma doença induzida por gatilho, através do desenvolvimento de um substrato atrial funcional, seguido por remodelação atrial estrutural predominante. Este corresponderia a fibrilação atrial inicialmente paroxística (intermitente), antes de progredir a uma forma persistente e permanente de arritmia (93).

Na condição normal, a despolarização das células atriais é mediada por uma corrente rápida de sódio e cálcio. A repolarização também é rápida devido

à ativação de uma série de canais de potássio dependentes de tensão. A duração do potencial de ação e o período refratário são mais curtos nos átrios comparados com o miocárdio ventricular, embora haja significativa heterogeneidade regional dentro e entre os átrios, refletindo diferenças sistemáticas na densidade do canal iônico intra-atrial (94).

No geral, o miocárdio atrial é mais propenso ao desenvolvimento de taxas muito rápidas com padrões complexos de condução do que o miocárdio ventricular, mesmo antes de considerar os efeitos pró-arrítmicos de remodelação atrial. Estudos identificaram estruturas musculares dentro dos óstios das veias pulmonares como a fonte dos batimentos ectópicos que desencadeiam a fibrilação atrial em muitos pacientes com o quadro paroxístico (95). Essas estruturas miocárdicas dentro das veias pulmonares parecem demonstrar diferenças do miocárdio atrial remanescente em termos de eletrofisiologia celular, anatomia bruta e geometria da fibra. Essas diferenças parecem predispor as estruturas musculares das veias pulmonares estimulando o disparo focal rápido ou ativação reentrante (96).

Outros gatilhos além dos presentes nas veias pulmonares também foram descritos, incluindo estruturas como a veia cava superior, seio coronário, apêndice do átrio esquerdo, ligamento de Marshall, crista terminalis e parede posterior do átrio esquerdo, estruturas que também podem desenvolver tecido muscular ou fibrose atrial regional nesses locais (97).

Os plexos ganglionados, que são conglomerados de gânglios na superfície epicárdica do coração, também podem desencadear o início e manutenção da fibrilação atrial. Esses gatilhos são iniciados ou mantidos por processos, incluindo alongamento atrial, isquemia e desequilíbrio autonômico. Isso poderia explicar o porque a fibrilação atrial é mais comum em conjunto com comorbidades que predisõem a esses processos, como regurgitação mitral, IAM e estimulação vagal (98).

Contudo, ainda há um certo grau de controvérsia e incerteza quanto aos mecanismos precisos que iniciam e sustentam a fibrilação atrial. Alguns investigadores descreveram 'rotores', ondas elétricas espirais como um forma especial de reentrada funcional (99). Em um rotor, a frente de onda tem uma forma curva ou espiral e a propagação de onda é incapaz de invadir o núcleo de tecido. Isso significa que os rotores podem circular, porém não há nenhuma área

verdadeiramente refratária no miocárdio, em contraste com a reentrada do círculo principal, que deve permanecer fixos em torno do centro não excitável. Estudos de mapeamento mostraram que rotores estáveis também podem ancorar em certos locais (muitas vezes em torno das veias pulmonares e em áreas do tecido atrial) - frentes de onda se espalhando para longe do centro do rotor em seguida, fragmentar, induzindo atividade caótica e fibrilatória no átrio (100).

2.2.6 Hipertensão arterial pulmonar

A HAP é definida pelo aumento da pressão arterial pulmonar média em repouso (mPAP) igual 25 mmHg ou superior. Órgãos institucionais classificaram a HAP dependendo da sua origem, com o intuito de guiar a abordagem clínica, as classificações são: classe 1, hipertensão pulmonar devido a doença vascular pulmonar; classe 2, entendida como hipertensão pulmonar devido a doença cardíaca esquerda; classe 3, é a hipertensão pulmonar devido a doença pulmonar ou hipóxia; classe 4, é a hipertensão pulmonar devido a doença tromboembólica crônica; e classe 5, uma coleção diversa de síndromes de hipertensão pulmonar causada por uma variedade de distúrbios, incluindo anemias hemolíticas e sarcoidose (101).

Como são inúmeras as causas, será descrito principalmente a classe A, HAP devido a doença vascular pulmonar. Ela é definida como uma mPAP igual ou superior a 25 mmHg, pressão capilar pulmonar (PCWP) abaixo de 15mmHg, e resistência vascular pulmonar (RVP) acima de 3 Woods, na ausência de doença do coração esquerdo, doença pulmonar crônica, ou tromboembolismo (102, 103).

Muitos pacientes com HAP têm mais de uma condição que contribui para sua HAP. A disfunção endotelial e hipóxia muitas vezes exacerba a HAP causada pela doença vascular pulmonar. Muitos pacientes da classe 2 (com estenose mitral), e classe 3 (doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou doença pulmonar intersticial) apresentam resposta hipertensiva pulmonar desproporcional, que reflete em vasoconstrição arterial pulmonar subjacente, remodelação adversa, ou ambos (104, 105).

Controvérsias permanecem em relação às origens celulares e moleculares da remodelação vascular patológica. Também há debate sobre a

importância relativa de um excesso precoce de apoptose do endotélio (no momento de uma lesão vascular inicial) versus uma resistência posterior à apoptose que promove obstrução. No entanto, fortes evidências, usando ambas as linhas de células primárias derivadas de pacientes e modelos animais, mostram que um fenótipo proliferativo, resistente à apoptose, semelhante ao câncer ocorre nas células musculares lisas da artéria pulmonar, células endoteliais e fibroblastos na HAP (106, 107).

Além disto, sabe-se que, o cálcio citosólico e canais iônicos estão envolvidos neste processo. Ocorre aumento do cálcio citosólico, o qual contribui para a hiperproliferação e ação anti-apoptótica no fenótipo. Isto, estimula a contratilidade das células musculares lisas e aumentos prolongados no cálcio citosólico e pode aumentar proliferação conduzindo células para o ciclo celular, ativação do fator de transcrição sensível a cálcio / calcineurina, fator nuclear de células T ativadas. A ativação do fator nuclear de células T ativadas também promove apoptose (108). Falha na captação de cálcio mitocondrial, contribui ainda mais para a sobrecarga de cálcio citosólico. E, na HAP, essa sobrecarga causa sensibilização ao cálcio, levando a maior vasoconstrição para um determinado nível de cálcio citosólico (109).

Também é encontrado disfunção metabólica mitocondrial nas células musculares lisas da artéria pulmonar, incluindo mudança metabólica da oxidação da glicose para a glicólise aeróbia, um padrão metabólico descrito também em células cancerosas. Na presença de oxigênio, as taxas de glicólise em células vasculares normais estão intimamente associadas às taxas de oxidação de glicose. No metabolismo patológico da HAP, a glicólise “desacoplada” é aumentada, enquanto ocorre oxidação de glicose, a glicólise é desproporcionalmente elevada, fornecendo à célula anormal energia suficiente para prosperar. Alterações metabólicas e mitocondriais semelhantes ocorrem também nas células endoteliais da artéria pulmonar e fibroblastos (110, 111, 112).

Em células saudáveis, o piruvato produzido pela glicólise entra na mitocôndria através do transportador piruvato mitocondrial, então é convertido pela piruvato desidrogenase (PDH) em acetil coenzima A, que alimenta o ciclo de Krebs (113). Na HAP, a fosforilação oxidativa é ativamente suprimida pela

expressão da piruvato desidrogenase quinase (PDK); PDK fosforila e inibe PDH (113). Esta inibição muda a célula, tornando energeticamente ineficiente; além de a glicólise ser regulada positivamente, tanto por um aumento no influxo de glicose mediado pela expressão do transportador de glicose e por alterações na expressão variante da enzima glicolítica terminal piruvato quinase. Esta mudança metabólica suporta proliferação rápida, evitando a apoptose mitocondrial (114, 115).

Células vasculares isoladas de pacientes com HAP também mostram sinais adicionais de disfunção mitocondrial, incluindo fragmentação e hiperpolarização da membrana. Hiperpolarização das membranas mitocondriais contribui para a resistência à apoptose, bloqueando o liberação de mediadores pró-apoptóticos, como citocromo C (116).

Em relação as formas hereditárias de PAH, elas representam 6-10% de todos os HAP (117). Mutações da linha germinativa em BMPR-II, o gene que codifica a proteína morfogenética óssea tipo II (BMP), é responsável por 70-80% do HAP casos hereditários, bem como 15-25% dos casos HAP idiopática (118). Uma mutação no receptor BMPR-II aumenta a chance de um indivíduo desenvolver HAP em 25mil vezes (119). No entanto, as mutações BMPR-II são consideradas permissivas à doença, exigindo genética, epigenética, ou fatores ambientais para o desenvolvimento de HAP em pessoas com mutações (120).

As concentrações de proteína BMPR-II são reduzidas em cerca de 75% no tecido pulmonar e células endoteliais de pacientes com HAP (121). Foi demonstrado que a sinalização de BMPR-II prejudicada promove a proliferação celular acelerada, e no endotélio também causa disfunção mitocondrial e inflamação (111, 122).

A expressão de genes em HAP também é influenciada por processos epigenéticos, definidos como mecanismos que alteram expressão do gene sem alterar a sequência de DNA (ácido desoxirribonucleico). Os mecanismos epigenéticos em HAP incluem metilação de DNA, modificação de histonas e interferência de RNA (ácido ribonucleico) via micro-RNAs (105).

Com todas essas alterações na circulação pulmonar a capacidade do ventrículo direito de se adaptar à sobrecarga de pressão determina o status

funcional e o prognóstico na HAP. Um ventrículo direito dilatado ou um pequeno VE prediz independentemente sobrevida pobre em indivíduos com HAP (123).

E também, a inflamação crônica e a fibrose desempenham um papel essencial na HAP. A disfunção imunológica é importante, especialmente em pacientes com doenças dos tecidos (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia) e infecções (HIV e esquistossomose) (124). A inflamação crônica também é observada na HAP idiopática, exames histológicos de tecido pulmonar de pacientes com HAP idiopática identificaram a presença de infiltrados de células imunológicas, composto de linfócitos, macrófagos, células dendríticas, e mastócitos em lesões vasculares pulmonares (125). Há concentrações circulantes de citocinas inflamatórias, incluindo interleucinas 1 β , 2, 4, 6, 8, 10 e 12p70, fator de necrose tumoral α , e as quimiocinas CXC3L1, CCL2, e CCL5 (126, 127, 128, 129)

Como resposta, a HAP desencadeia sintomas como dispneia, capacidade reduzida para o exercício, síncope ao esforço e morte prematura por insuficiência ventricular direita (105).

4. CONSIDERAÇÕES SOBRE O SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO RELACIONADO AO TREINAMENTO DA MUSCULATURA INSPIRATÓRIA

4.1 Sistema respiratório

O sistema respiratório é complexo e tem a função de realizar as trocas gasosas do ambiente para a corrente sanguínea, fenômeno este que viabiliza a respiração e a manutenção da vida. Para ocorrer com sucesso o transporte de oxigênio dos alvéolos até a rede capilar, onde ele entra no sistema arterial e, posteriormente, perfunde os tecidos, existe uma complexa série de interações no sistema respiratório (130).

Uma dessas importantes interações é o sistema muscular responsável pela respiração, o diafragma é o principal músculo para a respiração e recebe inervação pelas raízes nervosas de C3, C4 e C5 por meio do nervo frênico. Já os intercostais externos são músculos inspiratórios usados principalmente durante exercícios e na dificuldade respiratória (131).

4.2 Musculatura respiratória

O processo de respirar envolve a função motora dependente da ativação neural coordenada por uma série de músculos responsáveis por gerar pressão negativa dentro do tórax fazendo com que o ar entre na via aérea. Os músculos inspiratórios são compostos por 2 hemidiafragmas e músculos extradiafragmáticos (escalenos, esternomastóideo, e intercostais). O diafragma é responsável por viabilizar 60 a 70% do volume pulmonar, no momento de sua contração, sua cúpula se direciona caudalmente, o que aumenta o volume pulmonar por meio de seu próprio movimento craniocaudal, e também ocorre um movimento no sentido do centro para fora, movimento este em resposta ao aumento da pressão intra-abdominal através do zona de aposição (132). O volume aumentado dentro do tórax leva a uma pressão subatmosférica, que por sua vez resulta em fluxo de ar para dentro dos pulmões (133).

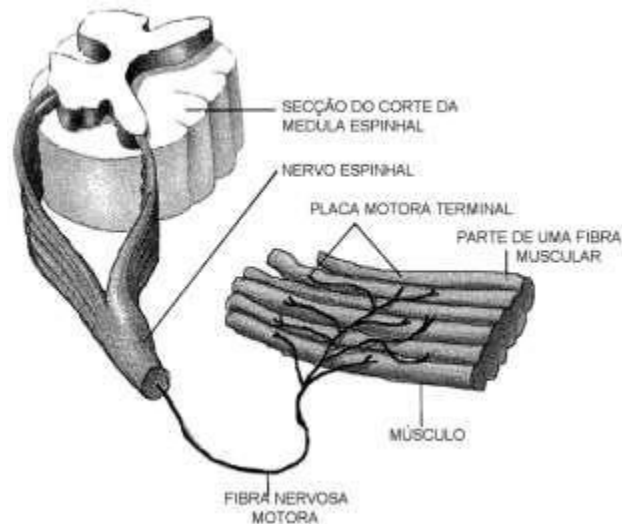
Em humanos saudáveis em repouso a expiração ocorre de forma passiva, mas pode se tornar ativa através da contração musculatura expiratória voluntária ou em situações de obstrução de fluxo aéreo. Músculos expiratórios também são necessários para gerar as pressões intratorácicas supra-atmosféricas o que torna a tosse eficaz (134).

Os músculos respiratórios são músculos estriados esqueléticos e sofrem influencias assim como os demais músculos esqueléticos, por exemplo, há um comprimento ótimo em que a tensão gerada é mais efetiva e quando há comprimentos mais curtos eles geram menores tensões (135).

4.3 Fibras musculares e unidades motoras

Observa-se no diafragma, assim como nos demais músculos esqueléticos unidade motora composta por um neurônio motor e um grupo de fibras musculares que ele inerva. Para haver contração muscular o neurônio motor é ativado produzindo um potencial de ação chamado “modo tudo ou nada”, que se estende pelos ramos axonais para ativar todas as fibras musculares da unidade motora, produzindo assim a contração (136). Figura 1.

Figura 1. Placa motora



Fonte: BELTRAMINI, 1997.

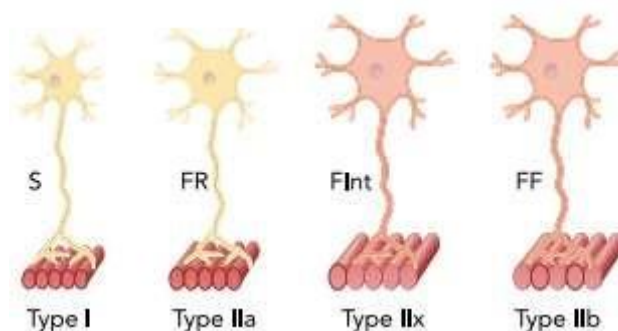
A unidade funcional básica para geração da contração muscular é composta pela ponte cruzada, formada pela ligação da cadeia pesada de miosina (MyHC) com a actina (136). O número absoluto de pontes cruzadas paralelas formadas contribui diretamente para produção da força, e se a área da secção transversal de uma fibra aumenta há também um aumento no número de cabeças MyHC em paralelo que podem formar mais pontes cruzadas e contribuir para a geração de maior força (138). Durante a contração pontes cruzadas puxam os filamentos de actina em direção à linha média do sarcômero (unidades de actina e miosina que se repetem ao longo da miofibrila), produzindo assim a contração e força. A proporção de ligações de cabeças MyHC à actina depende da sobreposição de ambas (subjacente à relação força-comprimento das fibras musculares esqueléticas) e à concentração mioplasmática de cálcio (136). Na ativação máxima de cálcio mioplasmático, diferenças na força específica entre as fibras musculares do diafragma tipo I e II são atribuídas a diferenças no conteúdo MyHC por meio sarcômero e a força unitária gerada por Isoformas MyHC (139,140).

As fibras musculares que compõem uma unidade motora são homogêneas em relação às suas propriedades mecânicas, de fadiga e bioquímicas, pois cada unidade motora possui propriedades específicas de expressão de proteína contrátil que gera um padrão específico de fibra muscular. Através do perfil das propriedades mecânicas e de fadiga da fibra muscular se

estabelece um padrão do controle neural que irá produzir uma determinada força e tipo de contração muscular. Devido essas características as unidades e suas fibras musculares são classificadas em quatro tipos (figura 2) (141):

- a. Fibras musculares do tipo I inervadas por unidades motoras lentas, resistentes à fadiga (tipo S);
- b. Fibras musculares do tipo IIa - inervadas por unidades motoras rápidas resistentes à fadiga (tipo FR);
- c. Fibras musculares tipo IIx inervadas por unidades motas rápidas, intermediárias à fadiga (tipo Flnt);
- d. Fibras musculares do tipo IIx e / ou IIb inervadas por unidades motoras rápidas e fatigáveis (tipo FF).

Figura 2. Unidades motoras



Fonte: BELTRAMINI, 1997.

Cada tipo de fibra muscular possui expressão de diferentes isoformas de cadeias pesadas de miosina que variam em suas atividades e taxas de pontes cruzadas. As fibras musculares Tipo I em unidades motoras do tipo S expressam a isoforma de cadeia pesada de miosina lenta, a qual apresenta uma taxa inferior de hidrólise de ATP (trifosfato de adenosina), levando a uma taxa de ciclagem de ponte cruzada mais lenta e velocidade de encurtamento mais lenta. As fibras tipo I de modo geral têm áreas de secção transversal menor e por isso geram menor força (139,140). No entanto, as fibras do tipo I também possuem alta densidade de volume mitocondrial e capacidade oxidativa que permite maior eficiência energética e contribui para sua resistência à fadiga durante a ativação repetida (142, 143).

Fibras musculares do tipo IIa e unidades motoras rápidas expressam a isoforma cadeia pesada de miosina IIa que apresentam uma maior taxa de hidrólise de ATP em comparação com a lenta e por isso um ciclo de ponte cruzada mais rápido devido sua maior velocidade de encurtamento. As áreas transversais das fibras do tipo IIa são menores e geram força semelhante as fibras do tipo I; portanto, sua contribuição para a geração geral de força é proporcionalmente menor do que outras fibras do tipo IIx e IIb. Semelhante as fibras do tipo Fibras I, as IIa também apresentam alta densidade mitocondrial e capacidade oxidativa o que contribui para resistência à fadiga durante ativação repetida (139,140).

As fibras tipo IIx e IIb em unidades motoras de diafragma tipo Flnt (rápidas-intermediárias) e FF (rápidas-fatigáveis) expressam cadeia pesadas de miosina IIx e/ou IIb. Poucas fibras do diafragma expressam apenas a isoforma MyHCIIb, geralmente existe a co-expressão de MyHCIIx e MyHCIIb, e parece que as diferenças em propriedades mecânicas, energéticas e de fadiga dependem da extensão da coexpressão (143). Fibras compreendendo MyHCIIx e MyHCIIb exibem maiores taxas de hidrólise de ATP e por isso são mais rápidas na formação de pontes cruzadas e na velocidades de encurtamento (139,140). Fibras musculares do tipo IIx e/ou IIb têm as maiores áreas de secção transversal (144, 145, 146) e geram as maiores forças musculares assim, apresentam capacidade de gerar força do diafragma maior que os outros tipos de fibra, entretanto não são resistentes a fadiga (139,140).

4.4. Déficit de força da muscular inspiratória

O envelhecimento e condições patológicas podem afetar a capacidade do músculo diafragma de gerar força. Algumas dessas situações são: sarcopenia, caquexia, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), pós cirurgias torácicas ou abdominais, ventilação mecânica invasiva, etc (147).

A seguir abordaremos situações que ocasionam a perda de força muscular encontradas principalmente em indivíduos cardiopatas.

4.4.1 Envelhecimento e sarcopenia

Sabe-se que o envelhecimento mesmo que saudável está associado a modificações moleculares das células, desencadeando alterações na

morfologia, atividade e propriedades funcionais; em detrimento a isto, tecidos e órgãos passam por mudanças estruturais e conseqüentemente na realização de suas funções. Durante o envelhecimento pode ocorrer redução de 30 a 50% no número e de 10 a 40% no tamanho das fibras musculares esqueléticas, afetando diretamente a qualidade e desempenho muscular (148, 149).

Estudos demonstraram que o envelhecimento induz substituição de fibras musculares de contração rápida por fibras do tipo de contração lenta. Envolvendo principalmente diminuição no número e tamanho das fibras musculares tipo II (148, 149, 150, 151, 152).

Outras razões para ocorrer perda de força muscular em idosos são as alterações nas proteínas estruturais e nas proteínas metabólicas, bem como nas proteínas de manipulação de cálcio das células do músculo esquelético (153). Além de haver o aumento do tecido adiposo intermuscular e intramuscular, há diminuição da quantidade de água extracelular em relação ao volume muscular, podendo levar ao declínio no desempenho muscular (154, 155, 156).

O processo de envelhecimento está associado ao aumento dos níveis de estresse oxidativo no tecido muscular esquelético, resultando em acúmulo de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e modificando a estrutura e funcionalidade do sistema musculoesquelético. Além do mais, células que possuem função regenerativa no sistema muscular, como as células satélite e células-tronco adultas quiescentes, perdem gradualmente seu potencial para regenerar o músculo esquelético com o avanço da idade (157, 158).

Essas alterações também são vistas no diafragma com o envelhecimento, podendo ocorrer até 30% de perda de força muscular e de 20 a 41% na pressão transdiafragmática. Observa-se que as fibras do tipo II são as mais afetadas negativamente, adaptações de diferentes tipos de fibras são refletidos nas mudanças nos neurônios que constituem suas unidades motoras; há uma perda de neurônios de contração rápida fatigável (158).

4.4.2 Insuficiência cardíaca

Na IC a fraqueza do músculo inspiratório parece ocorrer em maior extensão do que a musculatura dos membros inferiores (159). Esta atrofia do músculo esquelético pode ocorrer secundária à redução do débito cardíaco, hipóxia tecidual, inflamação, aumento do catabolismo sistêmico e imobilização

prolongada, podendo induzir alterações metabólicas, autonômicas e funcionais no músculo esquelético. Essas reações que favorecem o catabolismo podem levar a mudanças como: degradação de proteínas, aumento dos níveis de citocinas inflamatórias (miocinas), mudança no perfil do tipo de fibra muscular, redução no número de mitocôndrias, prejuízo no metabolismo oxidativo e acidose precoce (160).

Conseqüentemente, ocorre ativação dos reflexos aferentes, como o metarreflexo (reflexo responsável por aumentar níveis de noradrenalina, fazer vasoconstricção diminuindo o fluxo sanguíneo para os músculos não utilizados ou menos utilizados durante esforço) e um crescente estímulo na atividade simpático-adrenal. Além disso, as alterações da ventilação aumentam a fadiga e a dispnéia, bem como diminuem a capacidade aeróbia (161). Assim, meios para prevenir ou tratar fraqueza muscular inspiratória tem potencial de melhorar os efeitos secundários da IC (11).

A fraqueza do músculo inspiratório foi associada a um aumento nos metarreflexos musculares, que pode desempenhar um papel fundamental no quadro clínico de pacientes que sofrem de IC (162).

Alguns sistemas são extremamente importantes na ventilação e no aporte adequado de oxigênio aos tecidos, destacando-se o barorreflexo arterial, quimiorreflexo central e periférico, ergorreflexo e reflexo de estiramento pulmonar (163). Os quimiorreflexos são os responsáveis pelo controle e regulação das respostas ventilatórias às mudanças de concentração do oxigênio e gás carbônico arterial (164). Os quimiorreceptores centrais, situados na face ventral do bulbo, respondem primariamente às variações na pressão parcial de gás carbônico (CO₂) no sangue arterial. Os quimiorreceptores periféricos, situados na artéria carótida comum e na artéria aorta, com aferências para o centro respiratório no bulbo e para o núcleo do trato solitário, respondem às variações na pressão parcial de oxigênio (O₂) do sangue arterial (163). Assim, quando há variações na concentração de pressão de O₂ e CO₂ no sangue arterial ocorre adaptações na ventilação pulmonar para manter adequados níveis de gases no corpo. A ativação do quimiorreflexo central e periférico eleva a atividade nervosa simpática, resultando no aumento da frequência cardíaca e da PA (163, 165, 166).

Há também, um sistema de retroalimentação negativa que impede ganhos adicionais de volume inspiratório, ele entra em funcionamento após o aumento da ventilação sensibilizar receptores de estiramento localizados nos brônquios, bronquíolos e no pulmão, os quais detectam a excessiva distensão dos pulmões, enviando informações ao grupo respiratório dorsal de neurônios (163).

O incremento da PA induzido pelo quimiorreflexo é contrabalanceado pela ativação do barorreflexo arterial, pois ela distende os barorreceptores que enviam sinais aferentes ao SNC, resultando em sinais de retroalimentação negativa à circulação. Ocorrendo assim, aumento da atividade vagal eferente e redução da atividade simpática, reduzindo a PA (167).

Contudo, na IC, a sensibilidade quimiorreflexa está anormalmente aumentada, acarretando no aumento exagerado da ventilação e da atividade nervosa simpática muscular (168,169). Isso se deve a redução do sistema de retroalimentação negativa do barorreflexo arterial (170). Essa falha demonstra a deficiência nos sistemas de ajuste da ventilação e circulação que contribui para a fisiopatologia da IC, pois o aumento da ativação simpática causa vasoconstrição adrenérgica e aumento da pós-carga ventricular direita e esquerda, sendo que a hiperativação simpática constitui um importante preditor de mortalidade na IC (171, 172).

Portanto, a redução da força muscular inspiratória pode aumentar a sensibilidade quimio-reflexa e metarreflexa em indivíduos com IC, o que está relacionado à redução da capacidade funcional e a intolerância ao exercício. Assim, a força muscular inspiratória pode modular o metarreflexo e quimio-reflexo, o que ocasiona alterações no sistema respiratório e sistêmico (159).

Na verdade, a alteração do sistema respiratório pode ser considerada um dos principais fatores que limitam a capacidade exercício em pacientes que sofrem de IC, secundária à perfusão e / ou ventilação prejudicada (173).

A pressão inspiratória máxima (P_Imax) pode ser relacionada à percepção da dispneia durante as atividades diárias e serve como indicador prognóstico em pacientes que sofrem de IC (174, 175, 176). Esta fraqueza da musculatura respiratória também está associada a uma diminuição na volume corrente, que pode aumentar a relação ventilação-espaco morto, aumentando a ineficiência da relação ventilação-perfusão durante o exercício em pacientes com IC. Finalmente, a fraqueza dos músculos inspiratórios promove sua fadiga, levando

a uma ativação dos receptores metabólicos nestes músculos com possíveis alterações histológicas de fibras musculares respiratórias (159). Biópsias dos músculos respiratórios realizados em indivíduos com IC apresentaram um menor percentual de tipo IIx e fibras musculares do tipo IIa e uma maior porcentagem de fibras musculares do tipo I, em comparação à indivíduos saudáveis (177). Embora a proporção de fibras do tipo I geralmente seja aumentada nos músculos respiratórios, uma atrofia dessas fibras também foi encontrada (178). Além disso, uma porcentagem maior das fibras do tipo I está relacionada a uma maior atividade enzimática oxidativa nesses pacientes. Estas mudanças podem ser provavelmente induzidas por fatores reguladores miogênicos ligados ao aumento do esforço sustentado de ventilação; esta adaptação facilita o aumento da resistência respiratória, com uma diminuição na força máxima e potência muscular desses músculos, levando a outros mecanismos para manter a função respiratória (177).

A fraqueza muscular inspiratória foi relacionada a diferentes classes funcionais da NYHA, mostrando a maior força inspiratória para pacientes com condição de classe I (aqueles menos sintomáticos) e a menor força inspiratória para pacientes com classe IV (aqueles mais sintomáticos) (179).

4.4.3 Doenças valvares cardíacas

As valvulopatias são doenças que acometem as válvulas cardíacas, impedindo a sua abertura e/ou o fechamento adequados. Pode acometer qualquer uma ou mais válvulas cardíaca (aórtica, mitral, tricúspide e pulmonar) e todas elas podem apresentar anomalias que se manifestam de modo diferente (180).

Apesar do maior número de estudos de força muscular respiratória serem com indivíduos com insuficiência cardíaca, há muitos anos já se estudava a fraqueza muscular respiratória em indivíduos com doenças de válvulas cardíacas. Esses estudos apontam que pacientes com doença valvar apresentam disfunção muscular respiratória (181), e que a força muscular tem valor prognóstico (174).

Há algumas hipóteses para essa redução de força, por exemplo, fluxo sanguíneo inadequado (182) porque assim como na IC as patologias valvares causam suprimento insuficiente de sangue ao músculo principalmente durante o

esforço, aproximadamente dois terços são reduzidos quando comparados a valores vistos em sujeitos saudáveis. Assim, os músculos respiratórios também estão expostos a substratos deficitários limitando a oferta de oxigênio e energia. Outro importante determinante da força muscular respiratória é a massa muscular respiratória, indivíduos com comprometimento de longa data da função cardíaca apresentam mau estado nutricional em decorrência de perda de apetite, sintomas gastrointestinais e ingestão reduzida de alimentos nutritivos; e a massa muscular do diafragma está intimamente relacionado com o estado nutricional geral. Uma terceira hipótese é alteração na eficiência pela qual os estoques e suprimentos de energia são convertidos para fontes externas de trabalhos; o descondicionamento físico induzido pelo repouso parece envolver uma diminuição na transferência e utilização de oxigênio pelos músculos esqueléticos, presumivelmente como resultado da diminuição perfusão de oxigênio e atividade enzimática alterada na mitocôndria (183).

Com base nessas observações, é concebível que as fibras individuais do sistema muscular respiratório diminuam sua capacidade oxidativa em pacientes com doença da valvar devido a um longo prazo sendo expostos a redução da atividade física (184).

4.4.4 Cirurgias cardíacas

Cirurgias cardíacas que envolvam tórax e/ou abdômen podem resultar em complicações pulmonares, baixa capacidade para exercício físico, entre outras inúmeras complicações. Pesquisas relatam os efeitos do treinamento muscular respiratório tanto pré-operatório quanto pós operatório (185). E é sabido que, a força muscular inspiratória pré cirurgia se correlaciona com a capacidade funcional no pós operatório (186), sendo essa variável extremamente relevante para a recuperação e saúde do indivíduo.

Cirurgias que envolvem anestesia, circulação extra corpórea, incisões na caixa torácica ou abdominal e/ou ventilação mecânica afetam diretamente o processo de ventilação do paciente e a força muscular, podendo causar complicações respiratórias como atelectasia, derrame pleural, broncoespasmo, pneumonia, entre outras condições que contribuem para maior tempo de internação hospitalar (187). Essas complicações estão intimamente ligadas a

disfunção dos músculos respiratórios seja por condições pré, intra ou pós-operatório.

A fraqueza muscular respiratória tem como resultado final a redução da capacidade vital, do volume corrente e da capacidade pulmonar total após a cirurgia e, portanto, o indivíduo terá uma função pulmonar reduzida e conseqüentemente a tosse prejudicada, sendo que essa, é fundamental para a preservação da saúde pulmonar (188).

O TMI no pré-operatório reduz o risco de desenvolver complicações pulmonares pós-operatórias, tais como a pneumonia e atelectasia após CRM e cirurgia de válvula cardíaca (189). Já estudos que avaliaram o TMI realizado apenas após cirurgia também encontraram desfechos interessantes, por exemplo em um ECR com indivíduos após troca valvar observaram restauração da força muscular inspiratória e função pulmonar ao nível pré-operatório e aumento da capacidade funcional, sendo o treinamento fundamental na reabilitação desses pacientes (190).

4.4.5 Fibrilação atrial

Na FA sintomas semelhantes a IC como: fadiga, dispneia e intolerância a exercícios, se apresentam significativamente nos indivíduos. Em um ECR, que avaliou o efeito do TMI na capacidade vital forçada, na P_Imax, P_Emax e distância de caminhada no TC6 em indivíduos com FA observou benefícios significativos para essa população (191).

Sabe-se que a capacidade vital é limitada pela fraqueza dos músculos respiratórios, impedindo a inspiração e expiração completas. Além disso, a perda de força muscular respiratória pode alterar a complacência dos pulmões e da parede torácica, contribuindo também para redução da capacidade vital.

Por essas razões entende-se que a melhora na capacidade vital forçada pode ser efeito do TMI. Considerando isso, estudos relatam que um aumento de 13cmH₂O na P_Imax é o valor mínimo a ser considerada como uma diferença. Para indivíduos com IC espera-se um aumento de 10 a 40cmH₂O, e de 27cmH₂O para indivíduos com FA (191).

4.4.6 Hipertensão pulmonar

Indivíduos com HP possuem limitações e sintomas mesmo em repouso e que exacerbam durante esforço físico, estudos demonstram que nestes indivíduos há maior perda de força muscular respiratória do que nos músculos periféricos. Os mecanismos subjacentes responsáveis pelo efeito do TMI na melhoria da força muscular respiratória, da capacidade pulmonar e de sintomas como dispneia e fadiga possuem várias hipóteses, dentre elas: efeito redutor na ação de degradação muscular, aumento da densidade do capilar e aporte de oxigênio, aumento da geração de força diafragmática, diminuição das cargas inspiratórias, melhora na destruição do fluxo sanguíneo. Estudos demonstram que o TMI tem poder de incrementar em média 50 metros no TC6, resultado este maior do que proporcionado por terapia medicamentosa que espera como resultado clinicamente importante um incremento no TC6 de 30 metros (192, 193).

4.5 Avaliação da força muscular respiratória

A disfunção muscular respiratória pode ser causada por perda de força muscular e/ou resistência. Para avaliar a força muscular respiratória, uma das formas, são medidas de pressões respiratórias máximas a nível de boca. Se trata de um exame não invasivo, simples, de baixo custo e útil na prática clínica, sendo composta pela análise da P_{Imáx} e pressão expiratória máxima (PE_{máx}). A P_{Imáx} reporta a força dos músculos inspiratórios; enquanto a pressão expiratória PE_{máx} reflete a força dos músculos expiratórios e essas análises pressóricas possuem inúmeras indicações clínicas, entre elas: para diagnóstico da disfunção muscular respiratória em doenças neuromusculares; diagnóstico diferencial de dispneia, avaliar se a tosse ineficaz é devido a fraqueza dos músculos expiratórios; quando a espirometria com distúrbio ventilatório restritivo parece ser sem causa aparente; avaliação de resposta à intervenções como fisioterapia e reabilitação pulmonar; avaliação pré-operatório da função dos músculos ventilatórios e da viabilidade de sucesso no desmame da ventilação mecânica invasiva; e, também na avaliação do risco de mortalidade e hospitalizações em pacientes com DPOC e IC (194).

O equipamento utilizado deve ser capaz de medir as pressões negativas e positivas, o ideal é que o equipamento permita aferições de -160 a + 200cmH₂O. O dispositivo deve conter um pequeno orifício (1mm de diâmetro e 20 a 30mm de comprimento), pois ele permite a saída de ar, e isso impede que o paciente gere pressão usando os músculos da bochecha. Para realizar o exame o paciente deve estar na posição sentada, com o tronco em ângulo de 90 graus com a coxa. O nariz deve ser ocluído por um clipe nasal e o aparelho é acoplado a boca através de um bocal (194, 195).

Figura 3. Medidor de pressão respiratória mecânico



Fonte: BESSA, 2017.

Para mensuração da P_{Imáx} o paciente deve selar os lábios firmemente ao redor do bocal, quando utilizado um tubo com extremidade distal fechada, o paciente realiza uma expiração (até volume residual), o ar expirado é dirigido a um espirômetro e a representação gráfica do sinal de volume ou de fluxo pode indicar o momento em que o indivíduo alcançou o volume residual (final da expiração máxima); nesse momento é ocluído o orifício do dispositivo; e em seguida, o paciente realiza um esforço inspiratório máximo contra a via aérea ocluída. Deve-se manter a pressão inspiratória máxima por no mínimo 1,5 segundos. Permite-se que o paciente descanse por um minuto. As manobras são repetidas por cinco vezes. O objetivo é que a variabilidade entre as mensurações seja menor que 10 cmH₂O. Relatar o valor máximo de três manobras que variaram menos que 20%. A mensuração da P_{Emáx} o paciente é instruído a realizar uma inspiração máxima até o nível da capacidade pulmonar

total, em seguida, deve efetuar um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída, utilizamos as mesmas regras descritas para a medida da PEmáx (194).

4.5.1 Valores de referência

Quando os valores da Plmáx forem inferiores ao esperado, a fadiga do músculo respiratório deve ser suspeitada. Um valor de Plmáx normal exclui com segurança a fadiga do músculo respiratório; isto é, tem um bom valor preditivo negativo. No entanto, um valor baixo de Plmáx não confirma a fadiga muscular inspiratória; ou seja, tem um fraco valor preditivo positivo. Isto reflete a alta frequência de falsos valores reduzidos de Plmáx devido à realização inadequada do exame (196).

Para assegurar a qualidade do exame são necessárias as seguintes intervenções:

- 1) O técnico deve estimular o esforço máximo do paciente durante as manobras;
- 2) Sugere-se que, além das cinco manobras preconizadas nos laboratórios clínicos, sejam realizadas até três manobras adicionais se a última medida foi maior que as anteriormente feitas; ou, se a segunda medida mais alta não for, pelo menos, 90% da maior (194).

Figura 4. Intervalos de referências da Plmáx e PEmáx

	Plmáx (cm H₂O)	PEmáx (cm H₂O)
Crianças (7 a 13 anos)	Masculino: 77 a 114	99 a 161
	Feminino: 71 a 108	74 a 126
Adolescentes (13 a 35 anos)	Masculino: 114 a 121	131 a 161
	Feminino: 65 a 85	92 a 95
Adultos (18 a 65 anos)	Masculino: 92 a 121	140
	Feminino: 68 a 79	95
Adultos mais idosos (65 a 85 anos)	Masculino: 65 a 90	140 a 190
	Feminino: 45 a 60	90 a 130

Fonte: BESSA, 2017.

4.6 Histórico do treinamento muscular respiratório

Assim como os demais músculos estriados, os músculos respiratórios podem ser treinados com intuito de ganhar força e resistência. Os primeiros artigos descrevendo treinamento muscular respiratório foram publicados em torno de 1960 (197), na mesma época iniciou-se os relatos dos benefícios da reabilitação pulmonar (198) e a expansão do que chamavam de terapia respiratória (199). Entretanto, foram nos anos 1980 que mais estudos começaram a evidenciar os benefícios do TMI nos pacientes com DPOC e fibrose cística, reportando melhora da capacidade para exercício destes pacientes após TMI.

Os primeiros artigos com TMI utilizavam válvula Hans-Rudolph com carga alinear plexiglas®, e neste período haviam também outras duas formas de treinamento muscular respiratório inspiratório através da hiperpneia voluntária e exercício de resistência da parte superior do corpo (200).

Em 1992, Smith et al., fizeram uma meta-análise, o qual parece ser o primeiro estudo a realizar meta-análise com TMI. Na busca inicial os pesquisadores encontraram um total de 1085 citações relacionadas com o tema TMI, mas por fim analisaram 17 estudos, sendo que o estudo mais antigo inserido neste trabalho foi de 1982 de Asher et al. (201, 200). Eles concluíram que havia ainda pouco suporte para o treinamento muscular respiratório como estratégia de tratamento para os pacientes com limitação crônica do fluxo de ar. (201). Neste mesmo período os pesquisadores começaram a explorar o TMI em outras patologias além de FC e DPOC, e então descobriram efeitos positivos em indivíduos em ventilação mecânica invasiva (VMI), com cifoescoliose, em crianças prematuras, doenças neuromusculares, etc (202, 203, 204).

No final dos anos 90, estudiosos observaram que TMI em indivíduos com IC crônica trazia melhorias na P_{Imáx}, P_{Emáx} e redução da dispneia após 2 semanas de treinamento e entenderam que essas melhorias contribuíam para diminuir o comprometimento do indivíduo em decorrência à IC crônica (205). Em 1998, estudos sobre seu uso como prevenção de complicações pulmonares para cirurgias cardíacas (206), e então, começaram mais e mais pesquisas na busca pelo conhecimento dos efeitos do TMI em uma ampla variedade de patologias cardíacas, pois estas podem evoluir implicando limitações importantes como

fadiga, dispneia e intolerância ao exercício; aspectos que também se relacionam com a função ventilatória do indivíduo.

4.7 Como treinar

Uma das formas de treinar a musculatura respiratório é a partir de dispositivos de resistência inspiratória com carga linear, ainda não há um consenso da carga ideal e número de repetições para ganho de força muscular com o TMI. Estudo de (11) indicam que o IMT isolado resulta em aumento na força muscular inspiratória, capacidade funcional e qualidade de vida, e esse aumento tende ser mais significativo em indivíduos que apresentam fraqueza muscular respiratória e naqueles treinados com cargas superiores a 60% e quando são expostos a maior tempo de intervenção. O IMT quando realizado associado a outra intervenção, demonstrou apenas um pequeno aumento na força dos músculos respiratórios.

Ainda há escassez de estudos sobre o método ideal de treinamento, observou-se na RS a seguir que nos estudos incluídos usaram dispositivo com carga linear, com cargas que variavam de 10 a 80% da P_Imax, com tempo de intervenção de 2 a 12 semanas, tanto associados a outra intervenção como isolados, demonstrando que ainda não há padrão ideal de TMI (6).

Alguns dispositivos comercializados no Brasil para o treinamento são Threshold Inspiratory Muscle Trainer e POWERbreathe International (Figura 5).

Figura 5. Threshold Inspiratory Muscle Trainer; POWERbreathe



Fonte: Interfisio, 2020

5. REVISÕES SISTEMÁTICAS

A partir da necessidade do cuidado em saúde ter qualidade e eficiência os profissionais da saúde viram a necessidade da implementação de prática baseada em evidências científicas. A expressão “medicina baseada em evidência” surgiu na década de 1980 com objetivo de descrever a aprendizagem baseada em problemas, usada pela MacMaster University Medicine School e pode ser sinônimos como prática baseada em evidências (PBE) (208).

PBE busca discernir as melhores e mais recentes evidências de pesquisa para que então se tome as melhores decisões clínicas sobre o atendimento ao paciente. PBE foi apoiado por um tripé que leva em consideração síntese das melhores evidências externas ou de pesquisa, a experiência profissional e os valores e preferências do paciente e na família (208).

Questões são identificadas com base na necessidade de informação para a tomada de decisão, a busca por resposta na literatura científica é feita por pesquisas, entretanto nem todas os estudos são bem desenvolvidos; dessa forma, se faz necessária uma avaliação cuidadosa da sua validade e da aplicabilidade clínica dos resultados (208).

Os ensaios clínicos aleatórios (ECA) são definidos por consenso que são os estudos mais apropriados para fornecer evidências sobre os efeitos de uma intervenção. A pesar disso, a conclusão de apenas um ECA não é suficiente para

esclarecer sobre determinada questão de pesquisa ou pergunta clínica. Entende-se que a obtenção de conclusões mais robustas se dão a partir de diferentes estudos que investigam os efeitos de uma intervenção e fornecem dados que suportam as mesmas conclusões. Sendo assim, revisões sistemáticas e metanálise são os melhores métodos e atuais para resumir e sintetizar evidências sobre a eficácia e os efeitos de intervenções (209).

Os métodos sistemáticos também são usados para evitar viés e possibilitar uma análise mais objetiva dos resultados, pois a partir deles encontra-se uma síntese conclusiva sobre determinada intervenção (208).

Uma revisão sistemática utiliza como fonte de dados a literatura sobre determinado tema, a partir daí disponibilizando um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante o uso de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada. Elas são úteis para integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre determinado assunto, que podem apresentar resultados conflitantes e/ou coincidentes, bem como identificar campos que necessitam maiores evidências (209).

É importante destacar que esse é um tipo de estudo retrospectivo e secundário, isto é, a revisão é usualmente desenhada e conduzida após a publicação de muitos estudos experimentais sobre um tema. Dessa forma, uma revisão sistemática depende da qualidade da fonte primária (208).

E há ainda as revisões sistemáticas com metanálise, elas são diferentes de outras revisões por seu componente metanalítico (210). Metanálise é a análise da análise, ou seja, é um estudo de revisão da literatura em que os resultados de vários estudos independentes são combinados e sintetizados por meio de procedimentos estatísticos, de modo a produzir uma única estimativa ou índice que caracterize o efeito de uma determinada intervenção. Em estudos de metanálise, ao se combinar amostras de vários estudos, obtém-se uma amostra maior, melhorando o poder estatístico da análise, assim como a precisão da estimativa do efeito do tratamento (210).

A revisão sistemática ocupa na hierarquia da evidência uma posição de relevância, demonstrando assim a sua importância para a clínica e a pesquisa. Nessa hierarquia, quando procuramos por evidência sobre a eficácia de intervenção ou tratamento, estudos de revisão sistemática com metanálise ou

sem ela, que incluem ECA e estudos experimentais, tendem geralmente a disponibilizar evidência mais forte (210, 211). Essa hierarquia norteia os critérios de classificação de níveis de evidência para diferentes tipos de estudo (prognóstico, diagnóstico, terapêutico, estudos de prevalência e de análise econômica) (208).

5.1 Metanálise pareada à metanálise em rede

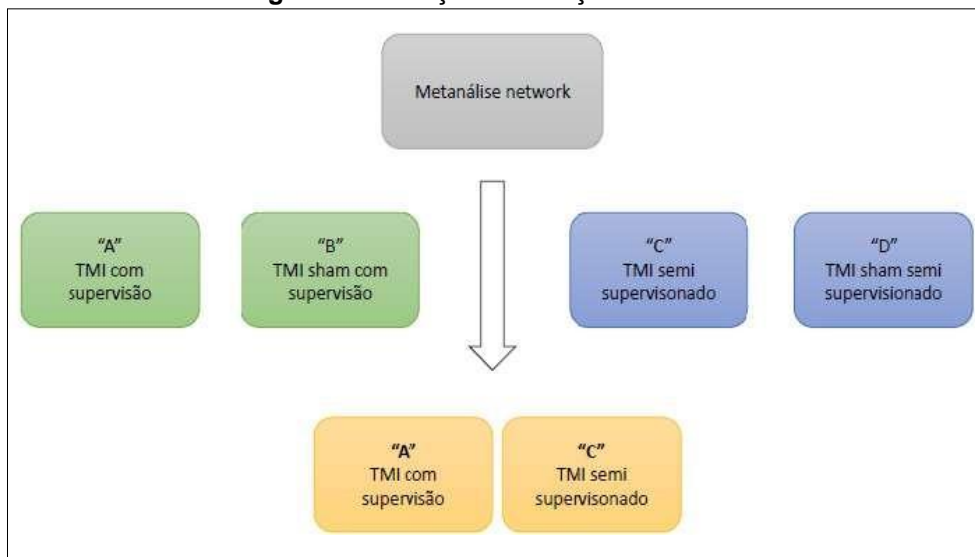
Existem alguns modelos de metanálise, no caso da pareada ela é definida como estimativas agregadas e ponderadas de ensaios comparando lado a lado dois tratamentos (por exemplo, “A” e “B”), com pesos tipicamente proporcionais, com intuito de estudar com precisão o tamanho ou o número de eventos (212).

Porém, quando a tomada de decisão é mais complexa do que uma metanálise pareada, e parte de um quadro analítico bidimensional para outro multidimensional. Vários métodos vêm sendo desenvolvidos, entre eles a metanálise de rede, do inglês network (212, 213).

Este modelo de análise combina evidências diretas e indiretas (quando disponíveis) com objetivo de oferecer estimativas de efeitos mais acuradas e precisas (portanto, válidas tanto internamente como externamente) para orientar tomadas de decisões em cenários complexos. Por exemplo, quando temos dois conjuntos separados de ensaios, o primeiro comparando “A” e “B” e o segundo comparando “A” e “C” então é indicada uma comparação indireta ajustada sob o pressuposto de que os pacientes, intervenções e resultados obtidos em ambos os conjuntos de testes são semelhantes. E além disso, quando é reconhecido que dentre os estudos que comparam “A” versus “B” e “B” versus “C”, apenas poucos compararam, ou até mesmo nenhum comparou “A” versus “C” a metanálise de rede de forma conciliando evidências diretas e indiretas permite encontrar os efeitos (212).

No caso deste estudo, para tornar claro o entendimento o braço “A” é definido como o grupo TMI com supervisão e “B” grupo do TMI sham com supervisão. Já o braço “C” é entendido como o grupo TMI sem supervisão e o “D” TMI sham sem supervisão. No caso, até o momento do início da pesquisa não haviam pesquisas comparado “A” e “C”.

Figura 6. Ilustração dos braços da análise network



Fonte: Cunha, Larissa.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo geral

Verificar através de uma revisão sistemática com metanálise em rede, o atual nível de evidência do efeito do treinamento muscular inspiratório supervisionado versus treinamento muscular inspiratório semissupervisionado em cardiopatas.

6.2 Objetivos específicos

- Analisar o efeitos do TMI para os desfechos capacidade funcional (teste de caminhada de seis minutos e pico de VO₂), força muscular inspiratória (pressão inspiratória máxima), qualidade de vida (MHLFQ);
- Saber se o TMI semissupervisionado e o supervisionado apresentam os mesmo efeitos nos desfechos de capacidade funcional (teste de caminhada de seis minutos e pico de VO₂), força muscular inspiratória (pressão inspiratória máxima), qualidade de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire).

REFERÊNCIAS

1. GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY, C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 386, n. 9995, p. 743-800, Aug 22 2015. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063472> >.
2. COLLABORATORS, G. B. D. C. O. D. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736-1788, Nov 10 2018. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496103> >.
3. DALYS, G. B. D.; COLLABORATORS, H. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1859-1922, Nov 10 2018. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415748> >.
4. SIQUEIRA, A. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 1, p. 39-46, Jul 2017. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591251> >.
5. MANCINI, D. M. et al. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. **Circulation**, v. 86, n. 3, p. 909-18, Sep 1992. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1516204> >.
6. DALL'AGO, P. et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 47, n. 4, p. 757-63, Feb 21 2006. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487841> >.
7. SBOLLI, M. et al. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. **Eur J Heart Fail**, v. 22, n. 11, p. 2007-2017, Nov 2020. ISSN 1879-0844 (Electronic) 1388-9842 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32468714> >.
8. NAKAMURA, M. et al. Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. **Am Heart J**, v. 128, n. 6 Pt 1, p. 1164-9, Dec 1994. ISSN 0002-8703 (Print) 0002-8703 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7985597> >.
9. GULLESTAD, L. et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. **Cardiology**, v. 122, n. 1, p. 23-35, 2012. ISSN 1421-9751 (Electronic) 0008-6312 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699305> >.

10. CARVALHO, T. et al. Brazilian Cardiovascular Rehabilitation Guideline - 2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 114, n. 5, p. 943-987, Jun 1 2020. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491079> >.
11. AZAMBUJA, A. C. M.; DE OLIVEIRA, L. Z.; SBRUZZI, G. Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure: What Is New? Systematic Review and Meta-Analysis. **Phys Ther**, v. 100, n. 12, p. 2099-2109, Dec 7 2020. ISSN 1538-6724 (Electronic) 0031-9023 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32936904> >.
12. BELLI, J. F. et al. Ergoreflex activity in heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 2, p. 171-8, Aug 2011. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670895> >.
13. CHIAPPA, G. R. et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 51, n. 17, p. 1663-71, Apr 29 2008. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436118> >.
14. PLENTZ, R. D. et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. **Arq Bras Cardiol**, v. 99, n. 2, p. 762-71, Aug 2012. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964897> >.
15. SMART, N. A.; GIALLAURIA, F.; DIEBERG, G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Int J Cardiol**, v. 167, n. 4, p. 1502-7, Aug 20 2013. ISSN 1874-1754 (Electronic) 0167-5273 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22560934> >.
16. SADEK, Z. et al. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Prev Cardiol**, v. 25, n. 16, p. 1691-1701, Nov 2018. ISSN 2047-4881 (Electronic) 2047-4873 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30073849> >.
17. WU, J.; KUANG, L.; FU, L. Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. **Congenit Heart Dis**, v. 13, n. 2, p. 194-202, Mar 2018. ISSN 1747-0803 (Electronic) 1747-079X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29423938> >.
18. ADAMOPOULOS, S. 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**, v. 16, n. 5, p. 574-82, May 2014. ISSN 1879-0844 (Electronic) 1388-9842 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634346> >.
19. DOS SANTOS, T. D. et al. Moderate-to-high intensity inspiratory muscle training improves the effects of combined training on exercise capacity in patients after coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. **Int J Cardiol**, v. 279, p. 40-46, Mar 15 2019. ISSN 1874-1754 (Electronic) 0167-5273 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30581100> >.

20. SAGLAM, M. et al. Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 35, n. 3, p. 198-206, May-Jun 2015. ISSN 1932-751X (Electronic) 1932-7501 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25909652> >.
21. TURKY, K.; AFIFY, A. M. A. Effect of Preoperative Inspiratory Muscle Training on Alveolar-Arterial Oxygen Gradients After Coronary Artery Bypass Surgery. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 37, n. 4, p. 290-294, Jul 2017. ISSN 1932-751X (Electronic) 1932-7501 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28169983> >.
22. UBLOSAKKA-JONES, C. et al. Slow loaded breathing training improves blood pressure, lung capacity and arm exercise endurance for older people with treated and stable isolated systolic hypertension. **Exp Gerontol**, v. 108, p. 48-53, Jul 15 2018. ISSN 1873-6815 (Electronic) 0531-5565 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29604403> >.
23. UBOLSAKKA-JONES, C.; TONGDEE, P.; JONES, D. A. The effects of slow loaded breathing training on exercise blood pressure in isolated systolic hypertension. **Physiother Res Int**, v. 24, n. 4, p. e1785, Oct 2019. ISSN 1471-2865 (Electronic) 1358-2267 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31141288> >.
24. ANDERSON, L. et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 6, p. CD007130, Jun 30 2017. ISSN 1469-493X (Electronic) 1361-6137 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28665511> >.
25. DRWAL, K. R. et al. Cardiac Rehabilitation During COVID-19 Pandemic: Highlighting the Value of Home-Based Programs. **Telemed J E Health**, v. 26, n. 11, p. 1322-1324, Nov 2020. ISSN 1556-3669 (Electronic) 1530-5627 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32552412> >.
26. JOHNSON, P. H.; COWLEY, A. J.; KINNEAR, W. J. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. **Eur Heart J**, v. 19, n. 8, p. 1249-53, Aug 1998. ISSN 0195-668X (Print) 0195-668X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740347> >.
27. MARTINEZ, A. et al. [Selective training of respiratory muscles in patients with chronic heart failure]. **Rev Med Chil**, v. 129, n. 2, p. 133-9, Feb 2001. ISSN 0034-9887 (Print) 0034-9887 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11351463> >.
29. BRUBAKER, P. H. et al. A home-based maintenance exercise program after center-based cardiac rehabilitation: effects on blood lipids, body composition, and functional capacity. **J Cardiopulm Rehabil**, v. 20, n. 1, p. 50-6, Jan-Feb 2000. ISSN 0883-9212 (Print) 0883-9212 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680098> >.
30. JOSEPH, P. et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. **Circ Res**, v. 121, n. 6, p. 677-694, Sep 1 2017. ISSN 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860318> >.

31. Doenças cardiovasculares. **Organização Pan-Americana de Saúde**, Distrito Federal, 12 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>>.
32. ROTH, G. A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. **J Am Coll Cardiol**, v. 70, n. 1, p. 1-25, Jul 4 2017. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28527533>>.
33. DOKAINISH, H. et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. **Lancet Glob Health**, v. 5, n. 7, p. e665-e672, Jul 2017. ISSN 2214-109X (Electronic) 2214-109X (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476564>>.
34. MUHAMED, B.; PARKS, T.; SLIWA, K. Genetics of rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Nat Rev Cardiol**, v. 17, n. 3, p. 145-154, Mar 2020. ISSN 1759-5010 (Electronic) 1759-5002 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519994>>.
35. CHUGH, S. S. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. **Circulation**, v. 129, n. 8, p. 837-47, Feb 25 2014. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345399>>.
36. AWDISH, R.; CAJIGAS, H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. **Heart Fail Rev**, v. 21, n. 3, p. 223-8, May 2016. ISSN 1573-7322 (Electronic) 1382-4147 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438630>>.
37. SANTOS, E. B.dos; BIANCO, H.T. Atualizações em doença cardíaca isquêmica aguda e crônica. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 16, n.1, p. 52-8, Jan-mar 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/884997/dezesseis_cinquenta_dois.p_df>.
38. AMMIRATI, E. et al. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. **Clin Exp Immunol**, v. 179, n. 2, p. 173-87, Feb 2015. ISSN 1365-2249 (Electronic) 0009-9104 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352024>>.
39. CHEN, M.; MASAKI, T.; SAWAMURA, T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. **Pharmacol Ther**, v. 95, n. 1, p. 89-100, Jul 2002. ISSN 0163-7258 (Print) 0163-7258 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163130>>.
40. MEHTA, J. L.; LI, D. Identification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 9, p. 1429-35, May 1 2002. ISSN 0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11985903>>.

41. MASERI, A. Mechanisms of myocardial ischemia. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 4 Suppl 4, p. 827-31, Aug 1990. ISSN 0920-3206 (Print) 0920-3206 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2093377> >.
42. WU, N. et al. Inhibition of Rho-kinase by fasudil restores the cardioprotection of ischemic postconditioning in hypercholesterolemic rat heart. **Mol Med Rep**, v. 10, n. 5, p. 2517-24, Nov 2014. ISSN 1791-3004 (Electronic) 1791-2997 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25231456> >.
43. LIUZZO, G. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. **N Engl J Med**, v. 331, n. 7, p. 417-24, Aug 18 1994. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7880233> >.
44. MOLLACE, V. et al. Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells: Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression. **Int J Cardiol**, v. 184, p. 152-158, Apr 1 2015. ISSN 1874-1754 (Electronic) 0167-5273 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703423> >.
45. WANG, X. et al. LOX-1 in macrophage migration in response to ox-LDL and the involvement of calpains. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 467, n. 1, p. 135-9, Nov 6 2015. ISSN 1090-2104 (Electronic) 0006-291X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26393906> >.
46. YAHAGI, K. et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 37, n. 2, p. 191-204, Feb 2017. ISSN 1524-4636 (Electronic) 1079-5642 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908890> >.
47. ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **N Engl J Med**, v. 340, n. 2, p. 115-26, Jan 14 1999. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887164> >.
48. SHISHEHBOR, M. H.; BHATT, D. L. Inflammation and atherosclerosis. **Curr Atheroscler Rep**, v. 6, n. 2, p. 131-9, Mar 2004. ISSN 1523-3804 (Print) 1523-3804 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023298> >.
49. KOVANEN, P. T.; KAARTINEN, M.; PAAVONEN, T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. **Circulation**, v. 92, n. 5, p. 1084-8, Sep 1 1995. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7648650> >.
50. LIBBY, P.; THEROUX, P. Pathophysiology of coronary artery disease. **Circulation**, v. 111, n. 25, p. 3481-8, Jun 28 2005. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983262> >.
51. HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med**, v. 352, n. 16, p. 1685-95, Apr 21 2005. ISSN 1533-4406

(Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843671> >.

52. FEDELE, F. et al. Role of ion channels in coronary microcirculation: a review of the literature. **Future Cardiol**, v. 9, n. 6, p. 897-905, Nov 2013. ISSN 1744-8298 (Electronic) 1479-6678 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180545> >.

53. THYGESEN, K. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). **Circulation**, v. 138, n. 20, p. e618-e651, Nov 13 2018. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30571511> >.

54. LERMAN, A. et al. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? **Eur Heart J**, v. 28, n. 7, p. 788-97, Apr 2007. ISSN 0195-668X (Print) 0195-668X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347176> >.

55. HEUSCH, G. Coronary microvascular obstruction: the new frontier in cardioprotection. **Basic Res Cardiol**, v. 114, n. 6, p. 45, Oct 15 2019. ISSN 1435-1803 (Electronic) 0300-8428 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31617010> >.

56. FLACK, J. M.; ADEKOLA, B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. **Trends Cardiovasc Med**, v. 30, n. 3, p. 160-164, Apr 2020. ISSN 1873-2615 (Electronic) 1050-1738 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31521481> >.

57. FOROUZANFAR, M. H. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. **JAMA**, v. 317, n. 2, p. 165-182, Jan 10 2017. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097354> >.

58. WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 138, n. 17, p. e426-e483, Oct 23 2018. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30354655> >.

59. KLIMCZAK, D.; JAZDZEWSKI, K.; KUCH, M. Regulatory mechanisms in arterial hypertension: role of microRNA in pathophysiology and therapy. **Blood Press**, v. 26, n. 1, p. 2-8, Feb 2017. ISSN 1651-1999 (Electronic) 0803-7051 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177042> >.

60. QIN, X. et al. MicroRNA-19a mediates the suppressive effect of laminar flow on cyclin D1 expression in human umbilical vein endothelial cells. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 107, n. 7, p. 3240-4, Feb 16 2010. ISSN 1091-6490 (Electronic) 0027-8424 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133739> >.

61. RIEDER, M. J. et al. Suppression of angiotensin-converting enzyme expression and activity by shear stress. **Circ Res**, v. 80, n. 3, p. 312-9, Mar 1997. ISSN 0009-7330 (Print) 0009-7330 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048650> >.
62. SUN, H. X. et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. **Hypertension**, v. 60, n. 6, p. 1407-14, Dec 2012. ISSN 1524-4563 (Electronic) 0194-911X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108656> >.
63. KAWAI-KOWASE, K.; OWENS, G. K. Multiple repressor pathways contribute to phenotypic switching of vascular smooth muscle cells. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 292, n. 1, p. C59-69, Jan 2007. ISSN 0363-6143 (Print) 0363-6143 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956962> >.
64. PENIT, J.; FAURE, M.; JARD, S. Vasopressin and angiotensin II receptors in rat aortic smooth muscle cells in culture. **Am J Physiol**, v. 244, n. 1, p. E72-82, Jan 1983. ISSN 0002-9513 (Print) 0002-9513 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6295182> >.
65. GEISTERFER, A. A.; PEACH, M. J.; OWENS, G. K. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. **Circ Res**, v. 62, n. 4, p. 749-56, Apr 1988. ISSN 0009-7330 (Print) 0009-7330 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3280155> >.
66. TOFIELD, A. ESC Textbook of Cardiovascular Medicine wins award. **Eur Heart J**, v. 40, n. 41, p. 3375-3376, Nov 1 2019. ISSN 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31674651> >.
67. MAZUREK, J. A.; JESSUP, M. Understanding Heart Failure. **Card Electrophysiol Clin**, v. 7, n. 4, p. 557-75, Dec 2015. ISSN 1877-9190 (Electronic) 1877-9182 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26596802> >.
68. MANN, D. L.; BRISTOW, M. R. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. **Circulation**, v. 111, n. 21, p. 2837-49, May 31 2005. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15927992> >.
69. KAYE, D. M.; KRUM, H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? **Nat Rev Drug Discov**, v. 6, n. 2, p. 127-39, Feb 2007. ISSN 1474-1776 (Print) 1474-1776 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17268484> >.
70. SUNDSTROM, J. et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 109, n. 23, p. 2850-6, Jun 15 2004. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173025> >.
71. AUKRUST, P. et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. **Ann Med**, v. 37, n. 2, p. 74-85,

2005. ISSN 0785-3890 (Print) 0785-3890 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026115> >.
72. MOORJANI, N. et al. Effects of left ventricular volume overload on mitochondrial and death-receptor-mediated apoptotic pathways in the transition to heart failure. **Am J Cardiol**, v. 103, n. 9, p. 1261-8, May 1 2009. ISSN 1879-1913 (Electronic) 0002-9149 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406269> >.
73. GHOSTINE, S. et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. **Eur Heart J**, v. 29, n. 17, p. 2133-40, Sep 2008. ISSN 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385120> >.
74. MCMURRAY, J. J. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur J Heart Fail**, v. 14, n. 8, p. 803-69, Aug 2012. ISSN 1879-0844 (Electronic) 1388-9842 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828712> >.
75. HERSHBERGER, R. E.; SIEGFRIED, J. D. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 57, n. 16, p. 1641-9, Apr 19 2011. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492761> >.
76. PETRETTA, M. et al. Review and metaanalysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 108, n. 8, p. 1171-6, Oct 15 2011. ISSN 1879-1913 (Electronic) 0002-9149 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798502> >.
77. BOVELLI, D. et al. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol**, v. 21 Suppl 5, p. v277-82, May 2010. ISSN 1569-8041 (Electronic) 0923-7534 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555097> >.
78. CARVER, J. R.; SZALDA, D.; KY, B. Asymptomatic cardiac toxicity in long-term cancer survivors: defining the population and recommendations for surveillance. **Semin Oncol**, v. 40, n. 2, p. 229-38, Apr 2013. ISSN 1532-8708 (Electronic) 0093-7754 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23540748> >.
79. KENCHIAH, S. et al. Obesity and the risk of heart failure. **N Engl J Med**, v. 347, n. 5, p. 305-13, Aug 1 2002. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12151467> >.
80. MARFELLA, R. et al. Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome. **J Lipid Res**, v. 50, n. 11, p. 2314-23, Nov 2009. ISSN 1539-7262 (Electronic) 0022-2275 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470430> >.

81. SCHULZE, P. C. Myocardial lipid accumulation and lipotoxicity in heart failure. **J Lipid Res**, v. 50, n. 11, p. 2137-8, Nov 2009. ISSN 1539-7262 (Electronic) 0022-2275 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687505> >.
82. WILLIAMS, S. B. et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. **Circulation**, v. 97, n. 17, p. 1695-701, May 5 1998. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9591763> >.
83. VAN HEEREBEEK, L. et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. **Circulation**, v. 117, n. 1, p. 43-51, Jan 1 2008. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18071071> >.
84. FIELDS, A. V. et al. Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycemic control. **Clin Cardiol**, v. 32, n. 5, p. 236-43, May 2009. ISSN 0160-9289 (Print) 0160-9289 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19452489> >.
85. WATKINS, D. A. et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. **J Am Coll Cardiol**, v. 72, n. 12, p. 1397-1416, Sep 18 2018. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213333> >.
86. KAPLAN, E. L. Recent epidemiology of group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview. **Pediatrics**, v. 97, n. 6 Pt 2, p. 945-8, Jun 1996. ISSN 0031-4005 (Print) 0031-4005 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8637779> >.
87. CARAPETIS, J. R. et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 2, p. 15084, Jan 14 2016. ISSN 2056-676X (Electronic) 2056-676X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188830> >.
88. CUNNINGHAM, M. W. Post-Streptococcal Autoimmune Sequelae: Rheumatic Fever and Beyond. In: FERRETTI, J. J.; STEVENS, D. L., et al (Ed.). **Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations**. Oklahoma City (OK), 2016.
89. TANDON, R. et al. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. **Nat Rev Cardiol**, v. 10, n. 3, p. 171-7, Mar 2013. ISSN 1759-5010 (Electronic) 1759-5002 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319102> >.
90. MARTIN, W. J. et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. **Autoimmun Rev**, v. 14, n. 8, p. 710-25, Aug 2015. ISSN 1873-0183 (Electronic) 1568-9972 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891492> >.
91. ZUHLKE, L. et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). **Eur Heart J**, v. 36, n. 18, p. 1115-22a,

- May 7 2015. ISSN 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425448> >.
92. WIJESURENDRA, R. S.; CASADEI, B. Mechanisms of atrial fibrillation. **Heart**, v. 105, n. 24, p. 1860-1867, Dec 2019. ISSN 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31444267> >.
93. IWASAKI, Y. K. et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. **Circulation**, v. 124, n. 20, p. 2264-74, Nov 15 2011. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22083148> >.
94. LI, D. et al. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. **Circ Res**, v. 88, n. 11, p. 1168-75, Jun 8 2001. ISSN 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397783> >.
95. HAISSAGUERRE, M. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. **N Engl J Med**, v. 339, n. 10, p. 659-66, Sep 3 1998. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725923> >.
96. KHAN, R. Identifying and understanding the role of pulmonary vein activity in atrial fibrillation. **Cardiovasc Res**, v. 64, n. 3, p. 387-94, Dec 1 2004. ISSN 0008-6363 (Print) 0008-6363 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537491> >.
97. TSAI, C. F. et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. **Circulation**, v. 102, n. 1, p. 67-74, Jul 4 2000. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880417> >.
98. STAVRAKIS, S.; PO, S. Ganglionated Plexi Ablation: Physiology and Clinical Applications. **Arrhythm Electrophysiol Rev**, v. 6, n. 4, p. 186-190, Dec 2017. ISSN 2050-3369 (Print) 2050-3369 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29326833> >.
99. GUILLEM, M. S. et al. Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. **Cardiovasc Res**, v. 109, n. 4, p. 480-92, Apr 1 2016. ISSN 1755-3245 (Electronic) 0008-6363 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786157> >.
101. SIMONNEAU, G. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol**, v. 62, n. 25 Suppl, p. D34-41, Dec 24 2013. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355639> >.
102. STRANGE, G. et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. **Heart**, v. 98, n. 24, p. 1805-11, Dec 2012. ISSN 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22760869> >.

103. HOEPER, M. M. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol**, v. 62, n. 25 Suppl, p. D42-50, Dec 24 2013. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355641> >.
104. CHAOUAT, A. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 172, n. 2, p. 189-94, Jul 15 2005. ISSN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831842> >.
105. THENAPPAN, T. et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. **Circ Heart Fail**, v. 4, n. 3, p. 257-65, May 2011. ISSN 1941-3297 (Electronic) 1941-3289 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411741> >.
106. ARCHER, S. L. et al. Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria-ROS-HIF-1 α -Kv1.5 O₂-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 294, n. 2, p. H570-8, Feb 2008. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083891> >.
107. ZHANG, H. et al. Metabolic and Proliferative State of Vascular Adventitial Fibroblasts in Pulmonary Hypertension Is Regulated Through a MicroRNA-124/PTBP1 (Polypyrimidine Tract Binding Protein 1)/Pyruvate Kinase Muscle Axis. **Circulation**, v. 136, n. 25, p. 2468-2485, Dec 19 2017. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28972001> >.
108. BONNET, S. et al. The nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension can be therapeutically targeted. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 27, p. 11418-23, Jul 3 2007. ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596340> >.
109. HONG, Z. et al. MicroRNA-138 and MicroRNA-25 Down-regulate Mitochondrial Calcium Uniporter, Causing the Pulmonary Arterial Hypertension Cancer Phenotype. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 195, n. 4, p. 515-529, Feb 15 2017. ISSN 1535-4970 (Electronic) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27648837> >.
110. FIJALKOWSKA, I. et al. Hypoxia inducible-factor1 α regulates the metabolic shift of pulmonary hypertensive endothelial cells. **Am J Pathol**, v. 176, n. 3, p. 1130-8, Mar 2010. ISSN 1525-2191 (Electronic) 0002-9440 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110409> >.
111. DIEBOLD, I. et al. BMPR2 preserves mitochondrial function and DNA during reoxygenation to promote endothelial cell survival and reverse pulmonary hypertension. **Cell Metab**, v. 21, n. 4, p. 596-608, Apr 7 2015. ISSN 1932-7420 (Electronic) 1550-4131 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863249> >.
112. LI, M. et al. Metabolic Reprogramming Regulates the Proliferative and Inflammatory Phenotype of Adventitial Fibroblasts in Pulmonary Hypertension Through the Transcriptional Corepressor C-Terminal Binding Protein-1. **Circulation**, v. 134, n. 15, p. 1105-1121, Oct 11 2016. ISSN 1524-4539

(Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27562971> >.

113. MCMURTRY, M. S. et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. **Circ Res**, v. 95, n. 8, p. 830-40, Oct 15 2004. ISSN 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15375007> >.

114. MICHELAKIS, E. D. et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. **Circulation**, v. 105, n. 2, p. 244-50, Jan 15 2002. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790708> >.

115. CARUSO, P. et al. Identification of MicroRNA-124 as a Major Regulator of Enhanced Endothelial Cell Glycolysis in Pulmonary Arterial Hypertension via PTBP1 (Polypyrimidine Tract Binding Protein) and Pyruvate Kinase M2. **Circulation**, v. 136, n. 25, p. 2451-2467, Dec 19 2017. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28971999> >.

116. MACHUCA, T. N.; DE PERROT, M. Mechanical Support for the Failing Right Ventricle in Patients With Precapillary Pulmonary Hypertension. **Circulation**, v. 132, n. 6, p. 526-36, Aug 11 2015. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260498> >.

117. MCLAUGHLIN, V. V. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, n. 17, p. 1573-619, Apr 28 2009. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389575> >.

118. ALDRED, M. A. et al. BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Hum Mutat**, v. 27, n. 2, p. 212-3, Feb 2006. ISSN 1098-1004 (Electronic) 1059-7794 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429403> >.

119. JACOBS, W. et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Chest**, v. 145, n. 6, p. 1230-1236, Jun 2014. ISSN 1931-3543 (Electronic) 0012-3692 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306900> >.

120. COGAN, J. D. et al. Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. **Genet Med**, v. 7, n. 3, p. 169-74, Mar 2005. ISSN 1098-3600 (Print) 1098-3600 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15775752> >.

121. ATKINSON, C. et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. **Circulation**, v. 105, n. 14, p. 1672-8, Apr 9 2002. ISSN 1524-4539

(Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11940546> >.

122. HURST, L. A. et al. TNFalpha drives pulmonary arterial hypertension by suppressing the BMP type-II receptor and altering NOTCH signalling. **Nat Commun**, v. 8, p. 14079, Jan 13 2017. ISSN 2041-1723 (Electronic) 2041-1723 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28084316> >.

123. VAN WOLFEREN, S. A. et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Eur Heart J**, v. 28, n. 10, p. 1250-7, May 2007. ISSN 0195-668X (Print) 0195-668X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242010> >.

124. RABINOVITCH, M. et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. **Circ Res**, v. 115, n. 1, p. 165-75, Jun 20 2014. ISSN 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951765> >.

125. TUDER, R. M. et al. Pathology of pulmonary hypertension. **Clin Chest Med**, v. 28, n. 1, p. 23-42, vii, Mar 2007. ISSN 0272-5231 (Print) 0272-5231 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338926> >.

126. HUMBERT, M. et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 151, n. 5, p. 1628-31, May 1995. ISSN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7735624> >.

127. DORFMULLER, P. et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 165, n. 4, p. 534-9, Feb 15 2002. ISSN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850348> >.

128. PERROS, F. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. **Eur Respir J**, v. 29, n. 5, p. 937-43, May 2007. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182651> >.

129. SOON, E. et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. **Circulation**, v. 122, n. 9, p. 920-7, Aug 31 2010. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713898> >.

130. WEBSTER, L. R.; KARAN, S. The Physiology and Maintenance of Respiration: A Narrative Review. **Pain Ther**, v. 9, n. 2, p. 467-486, Dec 2020. ISSN 2193-8237 (Print). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33021707> >.

131. HADDAD, M.; SHARMA, S. Physiology, Lung. In: (Ed.). **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2021.

132. URMEY, W. F. et al. Pleural pressure increases during inspiration in the zone of apposition of diaphragm to rib cage. **J Appl Physiol (1985)**, v. 65, n. 5, p. 2207-12, Nov 1988. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3209564> >.

133. HYATT, R. E.; SCHILDER, D. P.; FRY, D. L. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. **J Appl Physiol**, v. 13, n. 3, p. 331-6, Nov 1958. ISSN 0021-8987 (Print) 0021-8987 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13587411> >.
134. POLKEY, M. I.; MOXHAM, J. Terminology and testing of respiratory muscle dysfunction. **Monaldi Arch Chest Dis**, v. 54, n. 6, p. 514-9, Dec 1999. ISSN 1122-0643 (Print) 1122-0643 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10695323> >.
135. ABBOTT, O. A.; HOPKINS, W. A.; VAN FLEIT, W. E. Experiences with a new concept of the etiology of pulmonary emphysema. I. Introduction: Etiology and general considerations. **Trans Annu Meet Natl Tuberc Assoc**, v. 48, p. 359-73, 1952. ISSN 0096-6290 (Print) 0096-6290 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13038902> >.
136. SIECK, G. C. et al. Mechanical properties of respiratory muscles. **Compr Physiol**, v. 3, n. 4, p. 1553-67, Oct 2013. ISSN 2040-4603 (Electronic) 2040-4603 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265238> >.
137. BELTRAMINI, L. M. Elementos de anatomia, histologia e fisiologia humana. [S.l.: s.n.], 1997.
138. SIECK, D. C. et al. Structure-activity relationships in rodent diaphragm muscle fibers vs. neuromuscular junctions. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 180, n. 1, p. 88-96, Jan 15 2012. ISSN 1878-1519 (Electronic) 1569-9048 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22063925> >.
139. GEIGER, P. C.; CODY, M. J.; SIECK, G. C. Force-calcium relationship depends on myosin heavy chain and troponin isoforms in rat diaphragm muscle fibers. **J Appl Physiol (1985)**, v. 87, n. 5, p. 1894-900, Nov 1999. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10562634> >.
140. GEIGER, P. C. et al. Maximum specific force depends on myosin heavy chain content in rat diaphragm muscle fibers. **J Appl Physiol (1985)**, v. 89, n. 2, p. 695-703, Aug 2000. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926656> >.
141. SIECK, G. C. et al. SDH and actomyosin ATPase activities of different fiber types in rat diaphragm muscle. **J Appl Physiol (1985)**, v. 79, n. 5, p. 1629-39, Nov 1995. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594023> >.
142. ENAD, J. G.; FOURNIER, M.; SIECK, G. C. Oxidative capacity and capillary density of diaphragm motor units. **J Appl Physiol (1985)**, v. 67, n. 2, p. 620-7, Aug 1989. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2529236> >.
143. SIECK, G. C. et al. Myosin phenotype and SDH enzyme variability among motor unit fibers. **J Appl Physiol (1985)**, v. 80, n. 6, p. 2179-89, Jun 1996. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8806928> >.

144. LEWIS, M. I.; SIECK, G. C. Effect of acute nutritional deprivation on diaphragm structure and function. **J Appl Physiol** (1985), v. 68, n. 5, p. 1938-44, May 1990. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2163377> >.
145. PRAKASH, Y. S. et al. Phrenic motoneuron morphology during rapid diaphragm muscle growth. **J Appl Physiol** (1985), v. 89, n. 2, p. 563-72, Aug 2000. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926639> >.
146. GREISING, S. M. et al. Diaphragm muscle sarcopenia in aging mice. **Exp Gerontol**, v. 48, n. 9, p. 881-7, Sep 2013. ISSN 1873-6815 (Electronic) 0531-5565 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792145> >.
147. GOHL, O. et al. [Respiratory Muscle Training: State of the Art]. **Pneumologie**, v. 70, n. 1, p. 37-48, Jan 2016. ISSN 1438-8790 (Electronic) 0934-8387 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26789431> >.
148. LEXELL, J.; TAYLOR, C. C.; SJOSTROM, M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. **J Neurol Sci**, v. 84, n. 2-3, p. 275-94, Apr 1988. ISSN 0022-510X (Print) 0022-510X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3379447> >
149. LEXELL, J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 50 Spec No, p. 11-6, Nov 1995. ISSN 1079-5006 (Print) 1079-5006 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7493202> >.
150. LARSSON, L.; KARLSSON, J. Isometric and dynamic endurance as a function of age and skeletal muscle characteristics. **Acta Physiol Scand**, v. 104, n. 2, p. 129-36, Oct 1978. ISSN 0001-6772 (Print) 0001-6772 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/152565> >.
151. MARTEL, G. F. et al. Age and sex affect human muscle fibre adaptations to heavy-resistance strength training. **Exp Physiol**, v. 91, n. 2, p. 457-64, Mar 2006. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407471> >.
152. SNIJDERS, T.; VERDIJK, L. B.; VAN LOON, L. J. The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. **Ageing Res Rev**, v. 8, n. 4, p. 328-38, Oct 2009. ISSN 1872-9649 (Electronic) 1568-1637 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464390> >.
153. GODARD, M. P. et al. Alterations in single muscle fiber calcium sensitivity with resistance training in older women. **Pflugers Arch**, v. 444, n. 3, p. 419-25, Jun 2002. ISSN 0031-6768 (Print) 0031-6768 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111251> >.
154. YAMADA, Y. et al. Extracellular water may mask actual muscle atrophy during aging. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 65, n. 5, p. 510-6, May 2010. ISSN 1758-535X (Electronic) 1079-5006 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133393> >.

155. MARCUS, R. L. et al. Intramuscular adipose tissue, sarcopenia, and mobility function in older individuals. **J Aging Res**, v. 2012, p. 629637, 2012. ISSN 2090-2212 (Electronic) 2090-2204 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500231> >.
156. HAUSMAN, G. J. et al. Intermuscular and intramuscular adipose tissues: Bad vs. good adipose tissues. **Adipocyte**, v. 3, n. 4, p. 242-55, Oct-Dec 2014. ISSN 2162-3945 (Print) 2162-3945 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317048> >.
157. SOUSA-VICTOR, P.; PERDIGUERO, E.; MUNOZ-CANOVES, P. Geroconversion of aged muscle stem cells under regenerative pressure. **Cell Cycle**, v. 13, n. 20, p. 3183-90, 2014. ISSN 1551-4005 (Electronic) 1551-4005 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25485497> >.
158. JOANISSE, S. et al. Skeletal Muscle Regeneration, Repair and Remodelling in Aging: The Importance of Muscle Stem Cells and Vascularization. **Gerontology**, v. 63, n. 1, p. 91-100, 2017. ISSN 1423-0003 (Electronic) 0304-324X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27760421> >.
159. RIBEIRO, J. P.; CHIAPPA, G. R.; CALLEGARO, C. C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. **Rev Bras Fisioter**, v. 16, n. 4, p. 261-7, Jul-Aug 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801449> >.
160. KENNEL, P. J.; MANCINI, D. M.; SCHULZE, P. C. Skeletal Muscle Changes in Chronic Cardiac Disease and Failure. **Compr Physiol**, v. 5, n. 4, p. 1947-69, Sep 20 2015. ISSN 2040-4603 (Electronic) 2040-4603 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426472> >.
161. BELLI, J. F. et al. Ergoreflex activity in heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 2, p. 171-8, Aug 2011. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670895> >.
162. FERNANDEZ-RUBIO, H. et al. Unraveling the Role of Respiratory Muscle Metaboloreceptors under Inspiratory Training in Patients with Heart Failure. **Int J Environ Res Public Health**, v. 18, n. 4, Feb 10 2021. ISSN 1660-4601 (Electronic) 1660-4601 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33578776> >.
163. SCHMIDT, H. et al. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. **Int J Cardiol**, v. 98, n. 3, p. 369-78, Feb 28 2005. ISSN 0167-5273 (Print) 0167-5273 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708167> >.
164. GUIMARAES, G. V. et al. Behavior of central and peripheral chemoreflexes in heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 2, p. 161-7, Feb 2011. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21448511> >.
165. SOMERS, V. K. et al. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. **J Appl Physiol**

- (1985), v. 67, n. 5, p. 2095-100, Nov 1989. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2513315> >.
166. MARSHALL, J. M. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. **Physiol Rev**, v. 74, n. 3, p. 543-94, Jul 1994. ISSN 0031-9333 (Print) 0031-9333 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8036247> >.
167. CALLEGARO, C. C.; TAYLOR, J. A. Age-related effects of vagotonic atropine on cardiovagal baroreflex gain. **Neurobiol Aging**, v. 33, n. 2, p. 368-74, Feb 2012. ISSN 1558-1497 (Electronic) 0197-4580 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541842> >.
168. NARKIEWICZ, K. et al. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. **Circulation**, v. 100, n. 3, p. 262-7, Jul 20 1999. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411850> >.
169. DI VANNA, A. et al. Blunted muscle vasodilatation during chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, n. 1, p. H846-52, Jul 2007. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434973> >.
170. PONIKOWSKI, P. P. et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. **Circulation**, v. 104, n. 19, p. 2324-30, Nov 6 2001. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696473> >.
171. CIARKA, A. et al. Effects of peripheral chemoreceptors deactivation on sympathetic activity in heart transplant recipients. **Hypertension**, v. 45, n. 5, p. 894-900, May 2005. ISSN 1524-4563 (Electronic) 0194-911X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795365> >.
172. MUNHOZ, R. T. et al. Microneurography and venous occlusion plethysmography in heart failure: correlation with prognosis. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, n. 1, p. 46-53, Jan 2009. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219264> >.
173. PRADO, D. M. et al. Effect of exercise training on ventilatory efficiency in patients with heart disease: a review. **Braz J Med Biol Res**, v. 49, n. 7, Jun 20 2016. ISSN 1414-431X (Electronic) 0100-879X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27332771> >.
174. MEYER, F. J. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. **Circulation**, v. 103, n. 17, p. 2153-8, May 1 2001. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331255> >.
175. RIBEIRO, J. P. et al. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. **Curr Heart Fail Rep**, v. 6, n. 2, p. 95-101, Jun 2009. ISSN 1546-9549 (Electronic) 1546-9530 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486593> >.

176. TAYLOR, B. J.; BOWEN, T. S. Respiratory Muscle Weakness in Patients with Heart Failure: Time to Make It a Standard Clinical Marker and a Need for Novel Therapeutic Interventions? **J Card Fail**, v. 24, n. 4, p. 217-218, Apr 2018. ISSN 1532-8414 (Electronic) 1071-9164 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499323> >.
178. TIKUNOV, B.; LEVINE, S.; MANCINI, D. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. **Circulation**, v. 95, n. 4, p. 910-6, Feb 18 1997. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054750> >.
179. YAMADA, K. et al. Inspiratory Muscle Weakness is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study. **J Card Fail**, v. 22, n. 1, p. 38-47, Jan 2016. ISSN 1532-8414 (Electronic) 1071-9164 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505812> >.
179. BEGOT, I. et al. Inspiratory Muscle Weakness is Related to Poor Short-Term Outcomes for Heart Transplantation. **Braz J Cardiovasc Surg**, Jan 1 2021. ISSN 1678-9741 (Electronic) 0102-7638 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33438847> >.
180. TARASOUTCHI, F. et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 115, n. 4, p. 720-775, Oct 2020. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33111877> >.
181. PALACIOS, M. S. et al. [Inspiratory muscle function, hemodynamic parameters and dyspnea in patients with mitral valve stenosis]. **Rev Med Chil**, v. 134, n. 5, p. 556-64, May 2006. ISSN 0034-9887 (Print) 0034-9887 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16802047> >.
182. MULLER, A. F. et al. Regional blood flow in chronic heart failure: the reason for the lack of correlation between patients' exercise tolerance and cardiac output? **Br Heart J**, v. 67, n. 6, p. 478-81, Jun 1992. ISSN 0007-0769 (Print) 0007-0769 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1622698> >.
183. STREMEL, R. W. et al. Cardiorespiratory deconditioning with static and dynamic leg exercise during bed rest. **J Appl Physiol**, v. 41, n. 6, p. 905-9, Dec 1976. ISSN 0021-8987 (Print) 0021-8987 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1002644> >.
184. DE TROYER, A.; ESTENNE, M.; YERNAULT, J. C. Disturbance of respiratory muscle function in patients with mitral valve disease. **Am J Med**, v. 69, n. 6, p. 867-73, Dec 1980. ISSN 0002-9343 (Print) 0002-9343 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7446552> >.
185. LAURENT, H. et al. Preoperative respiratory muscle endurance training improves ventilatory capacity and prevents pulmonary postoperative complications after lung surgery. **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 56, n. 1, p. 73-81, Feb 2020. ISSN 1973-9095 (Electronic) 1973-9087 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31489810> >.

186. STEIN, R. et al. Inspiratory muscle strength as a determinant of functional capacity early after coronary artery bypass graft surgery. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 90, n. 10, p. 1685-91, Oct 2009. ISSN 1532-821X (Electronic) 0003-9993(Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801057> >.
187. HERREROS, J. M. [Cardiac surgery in elderly patients]. **Rev Esp Cardiol**, v. 55, n. 11, p. 1114-6, Nov 2002. ISSN 0300-8932 (Print) 0300-8932 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423566> >.
188. SIAFAKAS, N. M. et al. Surgery and the respiratory muscles. **Thorax**, v. 54, n. 5, p. 458-65, May 1999. ISSN 0040-6376 (Print) 0040-6376 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10212115> >.
189. THYBO KARANFIL, E. O.; MOLLER, A. M. Preoperative inspiratory muscle training prevents pulmonary complications after cardiac surgery - a systematic review. **Dan Med J**, v. 65, n. 3, Mar 2018. ISSN 2245-1919 (Electronic) 2245-1919(Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29510803> >.
190. CARGNIN, C. et al. Inspiratory Muscle Training After Heart Valve Replacement Surgery Improves Inspiratory Muscle Strength, Lung Function, and Functional Capacity: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 39, n. 5, p. E1-E7, Sep 2019. ISSN 1932-751X (Electronic) 1932-7501 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31465307> >.
191. ZEREN, M. et al. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary function, respiratory muscle strength and functional capacity in patients with atrial fibrillation: a randomized controlled trial. **Clin Rehabil**, v. 30, n. 12, p. 1165-1174, Dec 2016. ISSN 1477-0873 (Electronic) 0269-2155 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817809> >.
192. MEYER, F. J. et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Eur Respir J**, v. 25, n. 1, p. 125-30, Jan 2005. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640333> >.
193. MATHAI, S. C. et al. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 186, n. 5, p. 428-33, Sep 1 2012. ISSN 1535-4970 (Electronic) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22723290> >.
194. BESSA, E. J. C.; LOPES, A. J.; RUFINO, R. A importância da medida da força muscular respiratória na prática da pneumologia. **Pulmão RJ**, v. 24, n. 1, p. 37-41, 2015. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wpcontent/themes/sopterj_redesign_2017/revista/2015/n_01/10.pdf>.

195. SOUZA, R. de B. Pressões respiratórias estáticas máximas. **J Pneumol**, v. 28, n. 3, Out. de 2002. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_137_45_88_Pressoes_respiratorias_estaticas_maximas.pdf>.
196. STEIER, J. et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. **Thorax**, v. 62, n. 11, p. 975-80, Nov 2007. ISSN 0040-6376 (Print) 0040-6376 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557772> >.
197. RICHARD, G. A. [Respiratory insufficiencies and respiratory training]. **Concours Med**, v. 85, p. 1026-9, Feb 16 1963. ISSN 0010-5309 (Print) 0010-5309 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13982080> >.
198. HOFFMAN, F. P. Rehabilitation of chronic obstructive lung diseases. **Rehabil Lit**, v. 29, n. 2, p. 34-9 passim, Feb 1968. ISSN 0034-3579 (Print) 0034-3579 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4868447> >.
199. FRUHMANN, G. [Basic concept of "breathing therapy"]. **Med Klin**, v. 61, n. 23, p. 901-4, Jun 10 1966. ISSN 0025-8458 (Print) 0025-8458 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4863568> >.
200. ASHER, M. I. et al. The effects of inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. **Am Rev Respir Dis**, v. 126, n. 5, p. 855-9, Nov 1982. ISSN 0003-0805 (Print) 0003-0805 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7149451> >.
201. SMITH, K. et al. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. **Am Rev Respir Dis**, v. 145, n. 3, p. 533-9, Mar 1992. ISSN 0003-0805 (Print) 0003-0805 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532118> >.
202. HORNSTEIN, S.; INMAN, S.; LEDSONE, J. R. Ventilatory muscle training in kyphoscoliosis. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 12, n. 9, p. 859-63, Nov 1987. ISSN 0362-2436 (Print) 0362-2436 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3441832> >.
203. STERN, L. M. et al. Training inspiratory resistance in Duchenne dystrophy using adapted computer games. **Dev Med Child Neurol**, v. 31, n. 4, p. 494-500, Aug 1989. ISSN 0012-1622 (Print) 0012-1622 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2806735> >.
204. TAN, S. et al. The effects of respiratory training with inspiratory flow resistive loads in premature infants. **Pediatr Res**, v. 31, n. 6, p. 613-8, Jun 1992. ISSN 0031-3998 (Print) 0031-3998 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1635824> >.
205. CAHALIN, L. P.; SEMIGRAN, M. J.; DEC, G. W. Inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results of a pilot clinical trial. **Phys Ther**, v. 77, n. 8, p. 830-8, Aug 1997. ISSN 0031-9023 (Print) 0031-9023 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256871> >.
- 206.

207. INTERFISIO. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <
<https://interfisio.com.br/treinamento-muscular-com-threshold-imt-em-pacientes-traqueostomizados/>>.
208. SAMPAIO; R. F; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Braz. J. Phys. Ther**, v. 11, n. 1, p. 83-9, Fev 2007. ISSN 1413-3555. Disponível em: <
<https://www.scielo.br/j/rbfis/a/79nG9Vk3syHhnSgY7VsB6jG/?format=pdf&lang=pt>>.
209. LINDE, K.; WILLICH, S. N. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. **J R Soc Med**, v. 96, n. 1, p. 17-22, Jan 2003. ISSN 0141-0768 (Print) 0141-0768 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519797>>.
210. ISLAM, R. M. Understanding systematic reviews and meta-analyses. **Climacteric**, v. 23, n. 4, p. 323-324, Aug 2020. ISSN 1473-0804 (Electronic) 1369-7137 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32452699>>.
211. EVANS, D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. **J Clin Nurs**, v. 12, n. 1, p. 77-84, Jan 2003. ISSN 0962-1067 (Print) 0962-1067 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519253>>.
212. ROEVER, L.; BIONDI-ZOCCAI, G. Network Meta-analysis to Synthesize Evidence for Decision Making in Cardiovascular Research. **Arq Bras Cardiol**, v. 106, n. 4, p. 333-7, Apr 2016. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142793>>.
213. SALANTI, G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. **Res Synth Methods**, v. 3, n. 2, p. 80-97, Jun 2012. ISSN 1759-2879 (Print) 1759-2879 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26062083>>.