

# Efeitos do treinamento muscular inspiratório no controle autonômico: revisão sistemática

*Effects of inspiratory muscle training on autonomic control: systematic review*

*Los efectos del entrenamiento muscular inspiratorio en el control autonómico: la revisión sistemática*

Leonardo Barbosa de Almeida<sup>1</sup>, Mariana Balbi Seixas<sup>1</sup>, Patricia Fernandes Trevizan<sup>2</sup>, Mateus Camaroti Laterza<sup>2</sup>, Lillian Pinto da Silva<sup>2</sup>, Daniel Godoy Martinez<sup>2</sup>

**RESUMO** | A disfunção do sistema nervoso autônomo tem papel importante na fisiopatologia de diversas doenças. Uma possível maneira de melhorar o controle autonômico é o treinamento muscular inspiratório (TMI), sendo o objetivo deste estudo revisar sistematicamente a literatura disponível sobre os efeitos desta modalidade. Dois revisores buscaram ensaios clínicos controlados e randomizados nas bases de dados MEDLINE, PEDro, SciELO e LILACS, avaliando também sua qualidade metodológica (escala de PEDro). Foram encontrados 181 artigos e, após verificar os critérios de elegibilidade, foram incluídos quatro pesquisas que avaliaram o efeito do TMI sobre o controle autonômico de participantes com fatores de risco para doenças cardiovasculares, por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e dos níveis plasmáticos de noradrenalina. O TMI melhorou o controle autonômico em três estudos, reduzindo a atividade nervosa simpática (níveis plasmáticos de noradrenalina; LF u.n. – VFC) e aumentando a atividade nervosa vagal (HF u.n. – VFC). Conclui-se que o TMI parece ser uma alternativa terapêutica para melhorar o controle autonômico.

**Descritores** | Exercícios Respiratórios; Exercício; Sistema Nervoso Autônomo; Fisiopatologia.

**ABSTRACT** | The autonomic nervous system dysfunction has an important role on the physiopathology of some diseases. A possible option to improve the autonomic control is the inspiratory muscle training (IMT). The aim of this study was to systematically review the available literature about

the effects of this training modality on autonomic control. A search was performed for controlled and randomized clinical trials on database MEDLINE, PEDro, SciELO and LILACS by two independent reviewers, who also evaluated the methodologic quality (PEDro scale). 181 articles were found and, after eligibility criteria analysis, four studies were included. The included studies showed good methodological quality and assessed the effect of IMT on the autonomic control of participants with risk factors for cardiovascular disease. The autonomic control was evaluated by heart rate variability (HRV) analysis and by noradrenaline plasma levels. The IMT improved autonomic control in 3 studies, reducing the sympathetic nervous system (noradrenaline plasma levels; LF nu – HRV) and increasing the vagal nervous system (HF un – HRV). It is concluded that IMT may be a therapeutic alternative to improve the autonomic control.

**Keywords** | Breathing Exercises; Exercise; Autonomic Nervous System; Physiopathology.

**RESUMEN** | La disfunción del sistema nervioso autonómico tiene el papel importante en la fisiopatología de diversas enfermedades. Una posible manera de mejorar el control autonómico es el entrenamiento muscular inspiratorio (TMI), siendo el objetivo del presente estudio revisar sistemáticamente la literatura disponible sobre los efectos de esta modalidad de entrenamiento sobre la función autonómica. Ha sido realizada la búsqueda por ensayos clínicos controlados y aleatorizados en las bases de datos MEDLINE, PEDro, SciELO y LILACS por dos revisores independientes, que también han

Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

<sup>1</sup>Fisioterapeuta, Mestre, Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Professor(a), Doutor(a), Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

evaluado la cualidad metodológica (escala de PEDro). Han sido encontrados 181 artículos y, después de certificar los criterios de elegibilidad, han sido incluidos cuatro estudios. Los estudios que han sido incluidos han presentado buena cualidad metodológica y han evaluado el efecto del TMI sobre el control autonómico de los participantes con factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. El control autonómico ha sido evaluado por el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y por medio

de los niveles plasmáticos de noradrenalina. El TMI ha mejorado el control autonómico en tres estudios, reduciendo la actividad nerviosa simpática (los niveles plasmáticos de noradrenalina; LF u.n. – VFC) e incrementando la actividad nerviosa vagal (HF u.n. – VFC). Se concluye que el TMI parece ser alternativa terapéutica para mejorar el control autonómico.

**Palabras clave** | Ejercicios Respiratorios; Ejercicio; Sistema Nervioso Autónomo; Fisiopatología.

## INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) atua no controle de mecanismos homeostáticos fisiológicos humanos, momento a momento, por meio de suas alças simpática e vagal<sup>1</sup>. Seu funcionamento pode ser avaliado por métodos invasivos e não invasivos, sendo os mais comumente utilizados a medida das catecolaminas plasmáticas circulantes, da atividade nervosa simpática muscular, da sensibilidade barorreflexa, da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial<sup>2</sup>.

A disfunção do SNA pode afetar adversamente a saúde, associando-se à fisiopatologia de doenças cardíacas, metabólicas e pulmonares, como hipertensão arterial<sup>3</sup>, insuficiência cardíaca<sup>4</sup>, diabetes mellitus<sup>5</sup> e doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>6</sup>. Nesse sentido, diversos estudos investigam o efeito de medidas terapêuticas que possam reverter as alterações autonômicas<sup>7</sup> e, consequentemente, reduzir o risco de morbimortalidade nessas populações.

No contexto dos tratamentos não farmacológicos já é bem estabelecido na literatura que mudanças para hábitos de vida saudáveis são capazes de melhorar a função autonômica, como a adoção de dietas alimentares e prática regular de exercício físico aeróbico<sup>8</sup>. Além disso, o treinamento muscular inspiratório (TMI) é outra modalidade indicada como terapia adjuvante no controle de diversas doenças, mostrando em alguns casos respostas positivas no SNA<sup>9,10</sup>. O TMI consiste na realização de inspirações contra resistência por meio de diferentes dispositivos, sendo uma intervenção de fácil aplicação, baixo custo e considerada clinicamente relevante no cenário da reabilitação<sup>11</sup>. Pesquisas em diferentes populações apontam para a melhora da força muscular inspiratória com a realização do TMI<sup>9-15</sup>, e a capacidade funcional e a pressão arterial também parecem ser favorecidas por este treinamento<sup>9,13</sup>.

Considerando que o TMI promove aumento do limiar de ativação do metaborreflexo respiratório e que mudanças no padrão respiratório estimulam a atividade barorreflexa, acredita-se que a melhora do controle autonômico seja um dos mecanismos fisiológicos para tais resultados<sup>13,16,17</sup>. Entretanto, os estudos que avaliaram os efeitos do TMI sobre a função autonômica foram realizados em amostras heterogêneas e com metodologias diversas, tornando-se relevante avaliar o nível de evidência dessas pesquisas e a efetividade da aplicação do TMI sobre o SNA. Portanto, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente evidências que apontam o efeito do treinamento muscular inspiratório sobre a função autonômica.

## METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>18</sup>. A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE, PEDro, SciELO e LILACS, e incluiu artigos publicados até janeiro de 2017 nas línguas portuguesa e inglesa. Adotou-se ainda como critérios de inclusão artigos com delineamento de ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR) que utilizaram o TMI como intervenção.

A estratégia de busca na base de dados se deu da seguinte forma: os descritores da intervenção “*breathing exercises*”, “*inspiratory muscle training*” ou “*respiratory muscle training*” foram associados aos descritores do desfecho “*autonomic nervous system*”, “*sympathetic nervous system*”, “*parasympathetic nervous system*”, “*baroreflex*”, “*heart rate variability*”, “*autonomic function*” ou “*autonomic control*”. Foram excluídos os artigos que realizaram o TMI associado à outra técnica fisioterápica respiratória ou ao treinamento físico aeróbico/resistido, além daqueles

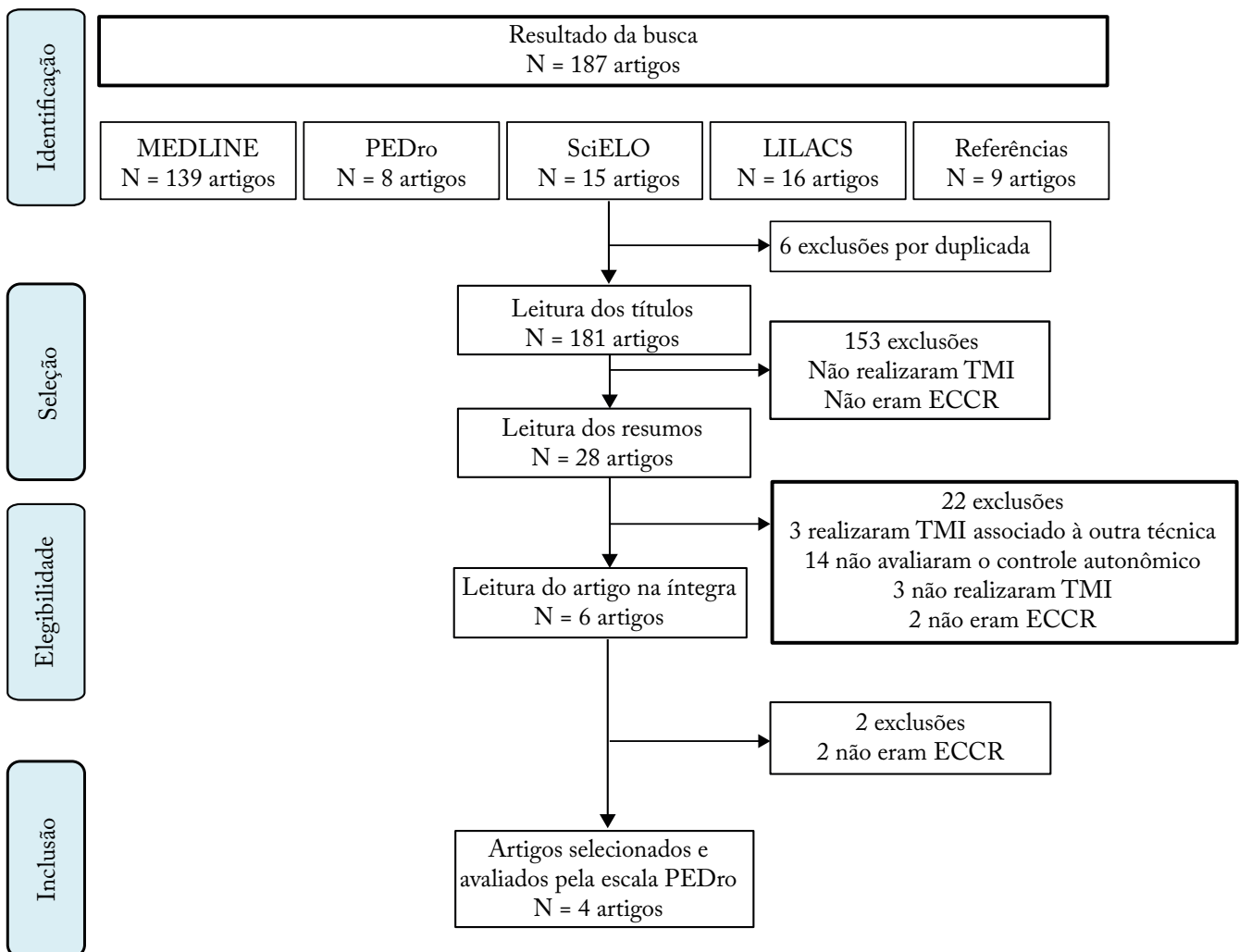
que não descreveram detalhadamente o protocolo de treinamento.

A busca e seleção dos artigos foram realizadas por dois revisores independentes (LBA e MBS), e as discordâncias durante o processo foram decididas por consenso. Inicialmente foram lidos os títulos dos artigos e selecionados os que mencionavam o TMI e sistema nervoso autônomo; posteriormente foram lidos os resumos a fim de identificar os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, e buscou-se outros artigos a partir das referências das pesquisas já selecionadas. Em seguida, a leitura completa dos artigos selecionados visou extrair os dados de interesse para a revisão e avaliação final do estudo pela escala PEDro, que dispõe de 11 critérios para qualificar os ECCR. As pesquisas avaliadas pela escala PEDro podem ter escore variando de 1 a 10, visto que o primeiro critério não é pontuado.

## RESULTADOS

### Descrição da busca e revisão sistemática de estudos

A busca inicial selecionou 178 artigos encontrados nas bases de dados, sendo seis artigos excluídos por estarem duplicados. Foram selecionados outros nove artigos de outra fonte, a partir das referências dos artigos elegíveis para a leitura na íntegra, totalizando assim 181 artigos. Desses, 153 foram excluídos a partir da leitura do título e 22 foram excluídos a partir da leitura dos resumos. Assim, seis artigos foram considerados elegíveis para leitura na íntegra, e desses, dois foram excluídos devido ao delineamento do estudo. Ao final, quatro artigos foram considerados para esta revisão sistemática (Figura 1).



TMI: treinamento muscular inspiratório; ECCR: ensaio clínico controlado randomizado.

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos artigos

## Características dos estudos

Todos os artigos selecionados verificaram o efeito do TMI no grupo experimental comparando-o ao grupo controle, que realizou o mesmo protocolo de treinamento, mas sem carga resistiva ou com carga resistiva inspiratória mínima oferecida pelo dispositivo utilizado. Os artigos foram avaliados quanto à qualidade metodológica, como indicado na Tabela 1, e obtiveram nota 4<sup>14</sup> ou 6<sup>12,13,15</sup>.

Os estudos incluídos observaram os efeitos do TMI realizado com dispositivos de carga linear sobre o controle autonômico de pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares. A amostra total avaliada somou 72 pacientes, com média de idade entre 55 e 65 anos (Tabela 2).

A modulação autonômica foi avaliada em três pesquisas por meio da técnica indireta da VFC<sup>12-14</sup> e em um estudo pela dosagem dos níveis plasmáticos de catecolaminas plasmáticas<sup>15</sup>. A descrição dos protocolos de TMI realizados se encontra na Tabela 3.

Tabela 1. Qualidade metodológica dos estudos baseados na escala PEDro.

Artigos avaliados	Critérios											Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Corrêa et al., 2011 <sup>2</sup>	✓	✓		✓	✓		✓			✓	✓	6/10
Ferreira et al., 2013 <sup>13</sup>	✓	✓	✓	✓	✓					✓	✓	6/10
Kaminski et al., 2015 <sup>14</sup>	✓	✓			✓					✓	✓	4/10
Vranish et al., 2016 <sup>15</sup>	✓	✓		✓	✓			✓		✓	✓	6/10

Critérios: 1: critérios de elegibilidade específicos; 2: alocação randômica; 3: alocação secreta; 4: comparação de características basais; 5: paciente cego; 6: fisioterapeutas cegos; 7: avaliadores cegos; 8: descrição de acompanhamento de paciente; 9: análise de intenção de tratamento; 10: comparação entre grupos; 11: medição de variabilidade e precisão. Item 1 não contribui para o escore total.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos.

Estudo	Amostra estudada (diagnóstico; idade; sexo)	N	Medida utilizada para avaliação do controle autonômico	Resultado
Corrêa et al. <sup>12</sup>	Diabetes mellitus tipo 2 com fraqueza da musculatura inspiratória; 63,0 anos; 48% homens.	Total=25 GE=12 GC=13	VFC avaliada durante 24 horas (domínio do tempo) e durante 5 minutos no repouso e após manobra postural passiva (domínio da frequência).	Não foram observadas alterações no controle autonômico cardíaco.
Ferreira et al. <sup>13</sup>	Hipertensão essencial; 56,9 anos; 38% homens.	Total=13 GE=6 GC=7	VFC avaliada em intervalo de curta duração (domínio da frequência).	As bandas espectrais LF e HF, em unidades normalizadas, se reduziram e se aumentaram, respectivamente, somente no GE, sendo diferentes do GC.
Kaminski et al. <sup>14</sup>	Neuropatia autonômica diabética; 55,5 anos; sexo dos participantes não relatado.	Total=10 GE=5 GC=5	VFC avaliada em intervalo de curta duração (domínios do tempo e da frequência).	A banda espectral LF, em unidades normalizadas, se reduziu somente no GE.
Vranish et al. <sup>15</sup>	Apneia obstrutiva do sono; 65,3 anos; sexo dos participantes não relatado.	Total=24 GE=12 GC=12	Catecolaminas plasmáticas circulantes.	Os níveis de noradrenalina se reduziram somente no GE.

GE: grupo experimental; GC: grupo controle; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; LF: banda de baixa frequência da densidade espectral de potência; HF: banda espectral de alta frequência da densidade espectral de potência.

Tabela 3. Características do treinamento muscular inspiratório realizado no GE.

Estudo	Intensidade (% PI <sub>máx</sub> )	Tempo/repetições	Frequência (dias/semana)	Duração (semanas)	Supervisão (dias/semana)
Corrêa et al. <sup>12</sup>	30	30 minutos	7	8	Sim (1)
Ferreira et al. <sup>13</sup>	30	30 minutos	7	8	Sim (1)
Kaminski et al. <sup>14</sup>	30	30 minutos	7	8	Sim (1)
Vranish et al. <sup>15</sup>	75	30 repetições	7	6	Sim (1)

GE: grupo experimental; PI<sub>máx</sub>: pressão inspiratória máxima.

## Efeitos do TMI no controle autonômico

Em três artigos o TMI melhorou o controle autonômico<sup>13-15</sup>. Desses, em um houve diminuição da atividade nervosa simpática (ANS) evidenciada pela redução dos níveis sanguíneos de noradrenalina após o período de treinamento<sup>15</sup>; os outros dois mostraram aumento da modulação vagal<sup>13</sup> e diminuição da ANS<sup>13,14</sup>, apontados respectivamente pelo aumento da densidade espectral da banda de alta frequência e pela redução da banda de baixa frequência avaliados pela VFC (Tabela 2). Em um estudo<sup>12</sup> não foi observada alteração no controle autonômico avaliado pela VFC com a realização do TMI (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a revisar sistematicamente o efeito do TMI sobre o SNA. As pesquisas selecionadas mostraram que essa modalidade de treinamento, que visa melhorar primariamente a força e a resistência muscular inspiratória, também é capaz de promover benefícios no controle autonômico, especialmente em fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Sabe-se que a disfunção autonômica é uma característica marcante no curso fisiopatológico das doenças cardiovasculares<sup>3-6</sup>. Em função disso, medidas que possam reverter ou amenizar essas alterações merecem destaque, dentre elas o treinamento aeróbico<sup>19</sup> e, conforme apresentamos, o TMI. De fato, a maioria dos artigos revisados aponta para melhora do controle autonômico com o TMI, independente da prescrição e da forma de avaliação do SNA. Além disso, um dos estudos<sup>10</sup> excluídos desta revisão sistemática (por não ter delineamento de ECCR) avaliou o efeito do TMI sobre a ANS através da microneurografia em pacientes com insuficiência cardíaca, e embora tal pesquisa não participasse desta revisão, consideramos relevante seu achado de redução do número de disparos simpáticos após a intervenção.

Corrêa et al.<sup>12</sup> não observaram efeitos positivos do TMI sobre o controle autonômico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e fraqueza da musculatura respiratória. Por outro lado, Kaminski et al.<sup>14</sup> verificaram que o TMI melhorou a atuação do SNA em pacientes com esta doença, mas sem diagnóstico de fraqueza muscular respiratória. Diferentemente da interação entre fraqueza muscular inspiratória e TMI para o desfecho da pressão

inspiratória máxima ( $PI_{máx}$ ), que quanto menor seu índice pré-intervenção, maior a melhora observada após o treinamento<sup>20,21</sup>, possivelmente para esses pacientes com maior prejuízo da força muscular respiratória, a intensidade e/ou o tempo de aplicação do TMI tenham sido insuficientes para gerar as adaptações autonômicas positivas observadas nas demais populações.

Observamos que a maior parte dos estudos<sup>12-14</sup> selecionados aplicou protocolos de TMI a 30% da  $PI_{máx}$  por 30 minutos diários durante oito semanas. Vários outros trabalhos já demonstraram que este protocolo de treinamento melhora não apenas a força e resistência muscular respiratória, mas também a capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas<sup>9,22</sup>. Esses protocolos com maior número de repetições e menor intensidade parecem propiciar respostas hemodinâmicas menos exacerbadas durante o exercício muscular inspiratório, oferecendo maior segurança para os pacientes com doenças cardiovasculares. Dempsey et al.<sup>23</sup> verificaram que esta modalidade de exercício, quando realizada em intensidades elevadas, pode causar fadiga da musculatura inspiratória, provocando aumento abrupto da ANS. Considerando-se que este incremento está relacionado ao aumento do trabalho miocárdico, da resistência vascular periférica e da pressão arterial<sup>24</sup>, em intensidades elevadas os pacientes estariam expostos a maior risco de eventos cardiovasculares agudos.

Por outro lado, um dos trabalhos analisados<sup>15</sup> aplicou o TMI com alta intensidade (75% da  $PI_{máx}$ ) e sessões de curta duração (30 respirações) em pacientes com apneia do sono, e ainda assim os autores reportaram desfechos favoráveis sobre a atuação do SNA. No entanto, já foi demonstrado que uma única sessão dessa modalidade de exercício com cargas elevadas gerou maior ANS e menor ativação parassimpática quando comparada à sessão com cargas mais baixas em indivíduos idosos e saudáveis<sup>25,26</sup>, o que pode conferir maior risco cardiovascular aos pacientes. Dessa forma, novos estudos devem esclarecer os efeitos fisiológicos agudos e crônicos do TMI com cargas elevadas e/ou alta intensidade em diferentes populações.

Os prováveis mecanismos que justificam a melhora do controle autonômico com o TMI fogem do escopo desta revisão. Entretanto, podemos especular algumas justificativas:

- 1) melhora dos reflexos periféricos alterados em doenças crônicas. A melhora da força muscular inspiratória aumenta a resistência à fadiga, reduzindo a liberação

de produtos metabólitos por esses músculos, o que pode atenuar o estímulo ao metaborreflexo respiratório<sup>16</sup>. Em animais também já foi verificado melhora da sensibilidade dos barorreceptores em resposta ao programa de TMI<sup>27</sup>. Ainda, o reflexo cardiopulmonar, conhecido como “freio” vagal, pode ser estimulado a partir do aumento dos volumes pulmonares pela inspiração sustentada realizada durante o TMI<sup>28</sup>;

2) influência da respiração no controle da ANS. A proximidade e as conexões neurais entre os centros cardiovascular e respiratório já foram descritas, de forma que intervenções que atuem no controle respiratório podem gerar respostas nas variáveis cardiovasculares<sup>29,30</sup>.

Os resultados desta revisão devem ser interpretados com cuidado, uma vez que apresentam algumas limitações. Notavelmente, o tamanho amostral dos estudos incluídos, sobretudo os que utilizaram como método de avaliação a VFC, pode ser considerado pequeno. Além disso, a heterogeneidade das características dos participantes investigados dificulta a generalização dos resultados para outras populações, principalmente aquelas com fraqueza muscular respiratória. Finalmente, somente um estudo investigou o efeito do TMI prescrito por séries e repetições, dificultando conclusões acerca do protocolo mais indicado para a melhora do controle autonômico. Assim, sugere-se que novos ECCR sejam realizados com diferentes características de amostras, em participantes com e sem fraqueza muscular respiratória e por meio de diferentes prescrições de TMI.

Os achados de melhora do controle autonômico são fundamentais, pois existem evidências mostrando que além de participar da disfunção autonômica na fisiopatologia de diversas doenças, como hipertensão arterial<sup>3</sup>, o desbalanço autonômico confere pior prognóstico aos indivíduos<sup>31-34</sup>. Sabe-se que ANS tem efeito tóxico ao coração, gerando morte programada dos cardiomiócitos e aumento do trabalho miocárdico<sup>35</sup>, enquanto a atividade parassimpática confere efeito cardioprotetor<sup>36</sup>. Assim, indivíduos com disfunção autonômica apresentam maior risco de descompensação cardíaca<sup>33</sup> e morte súbita<sup>34</sup>, e intervenções que possibilitem melhora desse quadro são especialmente benéficas à saúde desses pacientes, implicação esta de relevância para a prática clínica. Nesse sentido, as diretrizes mais recentes para o tratamento de doenças cardiovasculares apontam para o TMI como uma alternativa no processo de reabilitação cardiovascular<sup>37</sup>.

## CONCLUSÃO

Concluimos que o TMI parece melhorar o controle autonômico cardíaco e sistêmico, principalmente em doentes cardiovasculares. Evidencia-se que a heterogeneidade da prescrição do TMI pode influenciar os benefícios autonômicos promovidos por essa modalidade, sendo essencial a realização de novos estudos acerca dessa temática.

## REFERÊNCIAS

1. Wehrewin EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1239-78. doi: 10.1002/cphy.c150037
2. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci*. 2010;6(1):11-8. doi: 10.5114/aoms.2010.13500
3. Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, et al. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens*. 1996;9(12):1147-56. doi: 10.1016/S0895-7061(96)00249-X
4. Phillips JK. Autonomic dysfunction in heart failure and renal disease. *Front Physiol*. 2012;3:219. doi: 10.3389/fphys.2012.00219
5. Jyotsna VP, Singh AK, Deepak KK, Sreenivas V. Progression of cardiac autonomic dysfunction in newly detected type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(1):e5-6. doi: 10.1016/j.diabres.2010.04.009
6. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB, Catai AM, Costa D, Borghi-Silva A. Study of heart rate autonomic modulation at rest in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1):33-8. doi: 10.1590/S1413-35552007000100007
7. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, Matos LD, Alves MJ, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011;58(6):1049-56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176644
8. Lazzeroni D, Castiglioni P, Bini M, Faini A, Camaiera U, Ugoletti PT, et al. Improvement in aerobic capacity during cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients: is there a role for autonomic adaptations? *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(4):357-64. doi: 10.1177/20474873166681341
9. Barđi G, Güçlü MB, Arbaş Z, Aki SZ, Sucak GT. Inspiratory muscle training in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):647-59. doi: 10.1007/s00520-015-2825-3
10. Mello PR, Guerra GM, Borile S, Rondon MU, Alves MJ, Negrão CE, et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(5):255-61. doi: 10.1097/HCR.0b013e31825828da
11. Hermes BM, Cardoso DM, Gomes TJ, Santos TD, Vicente MS, Pereira SN, et al. Short-term inspiratory muscle training

- potentiates the benefits of aerobic and resistance training in patients undergoing CABG in phase II cardiac rehabilitation program. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(4):474-81. doi: 10.5935/1678-9741.20150043
12. Corrêa AP, Ribeiro JP, Balzan FM, Mundstock L, Ferlin EL, Moraes RS. Inspiratory muscle training in type 2 diabetes with inspiratory muscle weakness. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1135-41. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820a7c12
  13. Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;166(1):61-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.069
  14. Kaminski DM, Schaan BD, Silva AM, Soares PP, Lago PD. Inspiratory muscle training in patients with diabetic neuropathy: a randomized clinical trial. *Clin Auton Res.* 2015;25(4):263-6. doi: 10.1007/s10286-015-0291-0
  15. Vranish JR, Bailey EF. Inspiratory muscle training improves sleep and mitigates cardiovascular dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2016;39(6):1179-85. doi: 10.5665/sleep.5826
  16. Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, McKenzie DC, Sheel AW. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol.* 2007;584(3):1019-28. doi: 10.1113/jphysiol.2007.140855
  17. Jones CU, Sangthong B, Pachirat O, Jones DA. Slow breathing training reduces resting blood pressure and the pressure responses to exercise. *Physiol Res.* 2015;64(5):673-82.
  18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
  19. Besnier F, Labrunée M, Pathak A, Paw-Le Traon A, Galès C, Sénard JM, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: an update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2017;60(1):27-35. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.002
  20. Montemezzo D, Fregonezi GA, Pereira DA, Britto RR, Reid WD. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physic Med Rehabil.* 2014;95(7):1398-407. doi: 10.1016/j.apmr.2014.02.022
  21. Basso-Vanelli RP, Di Lorenzo VA, Labadessa IG, Regueiro EM, Jamami M, Gomes EL, et al. Effects of inspiratory muscle training and calisthenics-and-breathing exercises in COPD with and without respiratory muscle weakness. *Respir Care.* 2016;61(1):50-60. doi: 10.4187/respcare.03947
  22. Zeren M, Demir R, Yigit Z, Gurses HN. 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.* 2016;30(12):1165-74. doi: 10.1177/0269215515628038
  23. Dempsey JA. New perspectives concerning feedback influences on cardiorespiratory control during rhythmic exercise and on exercise performance. *J Physiol.* 2012;590(17):4129-44. doi: 10.1113/jphysiol.2012.233908
  24. St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol.* 2000;529(2):493-504. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00493.x
  25. Archiza B, Simões RP, Mendes RG, Fregonezi GAF, Catai AM, Borghi-Silva A. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(4):401-8. doi: 10.1590/S1413-35552013005000100
  26. Plentz RDM, Silva VG, Dipp T, Macagnan FE, Lemos LC, Tartari JLL, et al. Treinamento (entrenamiento) muscular inspiratório para o controle (el control) autonômico de indivíduos saudáveis (sanos). *Salud(i)ciência.* 2014;21(1):28-34.
  27. Jaenisch RB, Hentschke VS, Quagliotto E, Cavinato PR, Schmeing LA, Xavier LL, et al. Respiratory muscle training improves hemodynamics, autonomic function, baroreceptor sensitivity, and respiratory mechanics in rats with heart failure. *J Appl Physiol.* 2011;111(6):1664-70. doi: 10.1152/jappphysiol.01245.2010
  28. Shepherd JT. The lungs as receptor sites for cardiovascular regulation. *Circulation.* 1981;63(1):1-10. doi: 10.1161/01.CIR.63.1.1
  29. Dempsey JA, Sheel AW, St Croix CM, Morgan BJ. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;130(1):3-20. doi: 10.1016/S0034-5687(01)00327-9
  30. Neff RA, Wang J, Baxi S, Evans C, Mendelowitz D. Respiratory sinus arrhythmia: endogenous activation of nicotinic receptors mediates respiratory modulation of brainstem cardioinhibitory parasympathetic neurons. *Circ Res.* 2003;93(6):565-72. doi: 10.1161/01.RES.0000090361.45027.5B
  31. Pei J, Tang W, Li LX, Su CY, Wang T. Heart rate variability predicts mortality in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2015;37(7):1132-7. doi: 10.3109/0886022X.2015.1061729
  32. Compostella L, Nicola R, Tiziana S, Caterina C, Fabio B. Autonomic dysfunction predicts poor physical improvement after cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Res Cardiovasc Med.* 2014;3(4):e25237. doi: 10.5812/cardiovascmed.25237
  33. Danilowicz-Szymanowicz L, Suchecka J, Niemirycz-Makurat A, Rozwadowska K, Raczak G. Autonomic predictors of hospitalization due to heart failure decompensation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152372. doi: 10.1371/journal.pone.0152372
  34. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction: an experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation.* 1984;69(4):790-800. doi: 10.1161/01.CIR.69.4.790
  35. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.015
  36. Gourine A, Gourine AV. Neural mechanisms of cardioprotection. *Physiology.* 2014;29(2):133-40. doi: 10.1152/physiol.00037.2013
  37. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica: 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 Suppl 1):1-33. doi: 10.1590/S0066-782X2012000700001