

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTU-SENSU* EM CIÊNCIAS E
TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

**FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS
MINUTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UTILIDADE
PROGNÓSTICA EM UMA COORTE MULTICÊNTRICA DE DEZ ANOS DE
ACOMPANHAMENTO**

SERGIO HENRIQUE RODOLPHO RAMALHO

ORIENTADOR: Prof. Dr. GERSON CIPRIANO JUNIOR

BRASÍLIA, 2016

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO-SENSU* EM CIÊNCIAS E
TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

**FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS
MINUTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UTILIDADE
PROGNÓSTICA EM UMA COORTE MULTICÊNTRICA DE DEZ ANOS DE
ACOMPANHAMENTO**

SERGIO HENRIQUE RODOLPHO RAMALHO

*Dissertação apresentada à Faculdade da
Ceilândia da Universidade de Brasília como
requisito parcial para obtenção do título de mestre
em Ciências e Tecnologias em Saúde*

ORIENTADOR: Prof. Dr. GERSON CIPRIANO JUNIOR

BRASÍLIA, 2016

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R165f Ramalho, Sergio Henrique R.
Força muscular inspiratória e teste de caminhada de seis minutos em pacientes com insuficiência cardíaca: utilidade prognóstica em uma coorte multicêntrica de dez anos de acompanhamento / Sergio Henrique R. Ramalho; orientador Gerson Cipriano Junior. -- Brasília, 2016.
86 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde) -- Universidade de Brasília, 2016.

1. Análise de sobrevida. 2. Pressão inspiratória. 3. Teste de caminhada de seis minutos. 4. Insuficiência cardíaca. 5. Prognóstico. I. Cipriano Junior, Gerson , orient. II. Título.

MEMBROS DA BANCA

Esta dissertação, intitulada “**Força muscular inspiratória e teste de caminhada de seis minutos em pacientes com insuficiência cardíaca: utilidade prognóstica em uma coorte multicêntrica de dez anos de acompanhamento**”, com autoria de Sergio Henrique Rodolpho Ramalho, foi apresentada no dia 29 de julho de 2016 como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde. A banca avaliadora foi formada por:

Prof. Dr. Gerson Cipriano Jr. (presidente)
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

Prof. Dr. Daniel França Vasconcelos (avaliador externo)
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília
Programa de Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília

Profa. Dra. Graziella França Bernardelli Cipriano (avaliador interno)
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

Prof. Dr. Sérgio Ricardo Menezes Mateus (avaliador suplente)
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Programa da Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Faculdade do Gama FGA/UnB.

DEDICATÓRIA

Insistimos em lutar de forma inglória contra o tempo. A motivação, essa força intangível que cada um tem dentro de si, talvez seja a única explicação para que, sendo já mais experiente, com diversas responsabilidades familiares e profissionais, queira fazer o mestrado. Etimologicamente, motivação vem do latim *movere*, que tem vários significados: mover, por-se em movimento, agitar, perturbar, produzir. Ter algo a dizer e querer dizer-lo é o objetivo de querer mover-me enquanto posso, agitar a mim e aos outros, perturbar o status quo, produzir algo útil.

Pessoalmente, motivação, tem outro significado. Isso tudo só tem sentido se as pessoas que amo estejam representadas neste esforço. Dedico tudo que me move, inclusive esta dissertação, para minha família. Minha esposa para sempre Kelb, minhas amadas crianças Malu e Nina. Parece meio paradoxal que tenhamos que nos afastar um pouco para que esse trabalho aconteça... Mas agradeço muito todo o amor e compreensão e, principalmente, por influenciarem minhas escolhas.

A luta contra o tempo, já está perdida. Sem elas, isso tudo não passaria de um enorme desperdício de energia. Com elas, talvez, humildemente, possa transformar o mundo.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não é só meu. É também de todos aqueles que tornaram ele, e tudo que ele representa, possível.

Agradeço a Deus por demonstrar seu amor infinito, apesar de nossa pequenez e imperfeição. Agradeço enormemente a minha família. Copartícipe de um sonho, um projeto de vida, que começa. Kelb Bousquet Santos, Malu Santos Ramalho e Nina Santos Ramalho, meu oxigênio, a quem dedico não só este trabalho, mas toda a minha existência. Obrigado pelo amor incondicional. O primeiro passo está sendo dado, vamos em frente...

Agradeço aos meus pais, Mario Sergio Ramalho e Maria Aparecida Rodolpho Ramalho, pela formação de meu caráter, exemplos de perseverança, resiliência, criatividade infinita e, sem dúvida amor no mais profundo dos significados. E ao meu irmão Thiago Rodolpho Ramalho, exemplo de parceria, companheirismo, sintonia e luta. A distância física dói, mas nunca afastou nossos corações. Obrigado por terem me ensinado (e ainda ensinam) que juntos podemos chegar muito mais longe, como anjos com uma só asa.

Minha visão de professor, é aquele sujeito que tira o aluno da zona de conforto, para que ele aprenda a caminhar com as próprias pernas. Sabendo da dificuldade, o apoio vem a contento. Não tenho como agradecer a cada professor que me despertou a curiosidade científica, mas quatro deles representam aqui minha trajetória até agora:

- Ao Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior, pela oportunidade de participar deste projeto. Sem dúvida, olhando para um ano atrás, o aprendizado com este e outros projetos são inacreditáveis. Agradeço de forma inestimável a parceria, a confiança e o apoio.
- Ao Prof. Dr. Gaspar Rogério Chiappa, que foi fundamental em conceder as ferramentas para que este trabalho acontecesse. Suas análises críticas também foram pilares para que os dados se transformassem em informação. Espero manter esta parceria.
- Ao Prof. Dr. Antonio Claudio Lucas da Nóbrega, exemplo de dedicação e superação, que pavimentou as bases para minha atuação profissional e científica.
- Ao Prof. José Costa Filho, meu professor de Ciências da antiga 5^a e 6^a séries, e amigo de nossa família até hoje, exemplo de como essa profissão tem a capacidade de despertar o interesse pelo conhecimento e a criatividade transformadora, que começa na escola.

Aos amigos do Serviço de Clínica Médica do Hospital Sarah e do Grupo de Pesquisa em Reabilitação Cardiorrespiratória, pelo apoio e confiança mútuos, pavimentando o presente, visando construir o futuro.

Obrigado ao paciente, para que saibamos usar sua informação para melhorar o seu cuidado.

“You are the average of the five people you spend the most time with”

Tim Roth

SUMÁRIO

	PÁG.
LISTA DE QUADRO E TABELAS	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE ABREVIACÕES	XI
RESUMO	XII
ABSTRACT	XIII
1. INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.	18
2.1.1 Prevalência da Insuficiência Cardíaca.....	18
2.1.2 Efeitos Multissistêmicos e a Hipótese Muscular.....	20
2.1.3 Disfunção Muscular Inspiratória na Insuficiência Cardíaca.....	21
2.2 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	22
2.2.1 O Tempo	22
2.2.2 Estimador de Sobrevida de Kaplan-Meier.....	23
2.2.3 Força de Associação de Variáveis Preditoras.....	24
2.2.4 Poder Discriminatório.....	25
3. MÉTODOS	26
3.1 PACIENTES E DESENHO.....	26
3.2 TESTE DA CAMINHADA DE SEIS MINUTOS.....	27
3.3 FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA.....	27
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
4. RESULTADOS	30
4.1 CARACTERÍSTICAS DE BASE.....	30
4.2 CORRELAÇÃO CLÍNICA.....	30
4.3 REGRESSÕES UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE COX.....	30
4.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA.....	33
5. DISCUSSÃO	39
5.1 PRESSÃO INSPIRATÓRIA MÁXIMA.....	39
5.2 TESTE DA CAMINHADA DE SEIS MINUTOS.....	40
5.3 FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA EM COMBINAÇÃO COM O T6M.	40

5.4	PERSPECTIVA CLÍNICA.....	41
5.5	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	43
6.	CONCLUSÕES	44
7.	REFERÊNCIAS	45
	ANEXOS	50
	ANEXO A – Manuscrito submetido ao <i>Journal of the American College of Cardiology</i>	50
	Anexo A.1 - Carta de Apresentação (<i>Cover Letter</i>).....	50
	Anexo A.2 - Comprovação de recebimento pela revista.....	52
	Anexo A.3 – Manuscrito.....	53
	ANEXO B – Normas de publicação no <i>Journal of the American College of Cardiology</i>	81
	APÊNDICE - Contribuições científicas durante o mestrado.....	86

LISTA DE QUADRO E TABELAS

	PÁGINA
Quadro Marcadores de mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca.....	19
Tabela 1. Características demográficas e clínicas iniciais.....	31
Tabela 2. Regressão de Cox sobre as variáveis de interesse para o desfecho morte.....	32
Tabela 3. Áreas sob as curvas ROC para verificação da acurácia na predição de morte (110 óbitos entre os 256 pacientes) das variáveis isoladas e combinadas, e desempenho discriminatório em comparação com a Pressão inspiratória máxima (PI_{max}).....	33
Tabela 4. Estimativa do tempo médio de sobrevida (em meses), pela análise de Kaplan-Meier, para a pressão inspiratória máxima e o teste da caminhada de 6 minutos, considerando todo o tempo de observação.....	34
Tabela 5. Distribuição das variáveis relacionadas ao pior desempenho nos testes funcionais em cada subgrupo formado pela combinação da Pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e do Teste da caminhada de seis minutos (T6M).....	38

LISTA DE FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1. A hipótese muscular na insuficiência cardíaca crônica.....	21
Figura 2. Curvas de Kaplan Meier indicando a sobrevida conforme os estratos da pressão inspiratória máxima em pacientes com fração de ejeção reduzida.....	35
Figura 3. Curvas de Kaplan Meier indicando a sobrevida conforme os estratos do teste da caminhada de 6 minutos em pacientes com fração de ejeção reduzida.....	36
Figura 4. Curvas de sobrevida de Kaplan Meier para as variáveis principais, combinadas, em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.....	37

LISTA DE ABREVIACÕES, NOMENCLATURAS E SÍMBOLOS

FC	Frequência cardíaca
PI _{max}	Pressão inspiratória máxima
T6M	Teste da caminhada de seis minutos
FEVE	Frao de ejeo do ventrículo esquerdo
NYHA	New York Heart Association
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
ROC	Curva <i>receiver operating characteristic</i>
AUC	rea sob a curva ROC (<i>Area under ROC curve</i>)
FMI	Fraqueza muscular inspiratória

RESUMO

Introdução: O teste cardiopulmonar de exercício é considerado uma avaliação padrão ouro para a definição de prognóstico na insuficiência cardíaca (IC) baseado na capacidade cardiorrespiratória global. No entanto, não está amplamente disponível. A pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e o teste da caminhada de seis minutos (T6M) podem ser alternativas mais acessíveis e mais viáveis para definição de prognóstico nesta população. Entretanto, o valor combinado das duas variáveis na predição de morte na IC ainda não foi estabelecido.

Objetivos: Avaliar a capacidade da PI_{max} como preditor de óbito na IC e se a combinação com o T6M é capaz melhorar a estratificação de risco nestes pacientes.

Métodos: Coorte prospectiva multicêntrica, com total de 256 pacientes consecutivos (50% mulheres, $57,4 \pm 10,4$ anos), com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida ($31,8 \pm 8,6\%$), foram acompanhados por até 10 anos. Avaliação clínica, PI_{max} e T6M foram obtidos à entrada no estudo. O desfecho de interesse foi mortalidade geral.

Resultados: A PI_{max} média foi de $55,9 \pm 13,7$ cmH₂O e o T6M de $372 \pm 117,9$ m. Durante o acompanhamento de $41,5 \pm 28,7$ meses, ocorreram 110 óbitos. Na regressão multivariada de Cox [*mostrado como* HR (95%CI)], as variáveis PI_{max} [0,945 (0,927-0,963)], T6M [0,994 (0,991-0,996)] and FEVE [0,944 (0,918-0,971)] foram preditores independentes de morte ($p < 0,01$). A área sob a curva ROC (AUC) para a PI_{max} teve maior acurácia na estimativa de morte ($0,84 \pm 0,03$; $p < 0,0001$) em comparação ao T6M ($0,74 \pm 0,03$; $p < 0,0001$) ou a FEVE ($0,57 \pm 0,04$; $p = 0,06$). Nenhuma outra combinação teve maior AUC quando comparada a PI_{max} . Pela análise de Kaplan Meyer, o tempo médio de sobrevida (TMS) geral foi de $68,8 \pm 3,3$ meses. Para valores de $PI_{max} \leq 45$ cmH₂O ou > 60 cmH₂O, o TMS foi de $37,3 \pm 3,3$ meses e $100,6 \pm 5,3$ meses, respectivamente, e a adição do T6M não alterou a estimativa de risco. Já para o estrato intermediário ($PI_{max} > 45$ e ≤ 60 cmH₂O), o TMS foi de $69,1 \pm 5,2$ meses. Neste caso, o acréscimo do T6M reduziu o TMS para $46,6 \pm 6,2$ meses ($p = 0,007$) nos pacientes com T6M ≤ 350 m, e aumentou para $89,0 \pm 7,3$ meses ($p = 0,021$) naqueles com T6M > 350 m.

Conclusão: A PI_{max} é preditor de óbito independente na IC, com poder prognóstico superior ao T6M e FEVE, sendo um marcador clínico de gravidade. Considerando uma abordagem de tecnologia simples, até então não investigada, apenas naqueles pacientes com PI_{max} em valores intermediários (> 45 e ≤ 60 cmH₂O), a associação do desempenho no T6M melhora a estratificação de risco.

Palavras-chave: análise de sobrevida, estratificação de risco, músculos respiratórios, trabalho respiratório, teste de esforço, disfunção ventricular esquerda.

ABSTRACT

Background: Gold standard cardiopulmonary exercise test is unavailable in all settings for heart failure (HF) prognostic assessment. Maximal inspiratory pressure (PI_{max}) and 6-minute walk distance test (6MWD) are less restrictive and more feasible alternatives. Their combined value in mortality prediction was not yet established.

Objectives: To evaluate PI_{max} ability as a mortality predictor in HF and whether its combination with 6MWD could improve risk stratification.

Methods: Multicentric prospective cohort. 256 consecutive patients (50% woman, 57.4 ± 10.4 years) with low (<50%) ejection fraction (LVEF) HF ($31.8 \pm 8.6\%$) were followed up to 10 years. Clinical status, PI_{max} and 6MWD were obtained at baseline. The end point was all cause mortality.

Results: Mean PI_{max} was 55.9 ± 13.7 cmH₂O and 6MWD 372 ± 117.9 m. During follow up of 41.5 ± 28.7 months, 110 subjects died. In multivariate Cox regression [*expressed as HR* (95%CI)], PI_{max} [0.945 (0.927-0.963)], 6MWD [0.994 (0.991-0.996)] and LVEF [0.944 (0.918-0.971)] were independent mortality predictors ($p < 0.01$). PI_{max} area under ROC curve (AUC) was more accurate mortality predictor (0.84 ± 0.03 , $p < 0.0001$) than 6MWD (0.74 ± 0.03 , $p < 0.0001$) or LVEF (0.57 ± 0.04 , $p = 0.06$). Neither possible combination added improvements compared to PI_{max} AUC. In Kaplan-Meier analysis, overall mean survival time (MST) was 68.8 ± 3.3 months. For $PI_{max} \leq 45$ cmH₂O or > 60 cmH₂O, MST was 37.3 ± 3.3 months and 100.6 ± 5.3 months, respectively, and 6MWD did not change risk stratification. For $PI_{max} > 45$ and ≤ 60 cmH₂O MST was 69.1 ± 5.2 months. Here, addition of 6MWD decreased MST to 46.6 ± 6.2 months ($p = 0.007$) if patient reached up to 350m and increased to 89.0 ± 6.7 months ($p = 0.021$) if walked longer.

Conclusion: PI_{max} is an independent mortality predictor in HF, with a prognostic power superior to 6MWD or LVEF, serving as a severity marker itself in clinical practice. Considering this simple technology and unprecedented approach, only in those patients with intermediate PI_{max} , the addition of 6MWD empowers risk stratification.

Key Words: survival analysis, risk assessment, ventilatory muscles, work of breathing, functional testing, left ventricle dysfunction.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome de prevalência elevada que resulta da história natural de várias cardiopatias. A busca rotineira de marcadores de desfechos clínicos potencialmente desfavoráveis permite a estratificação de risco e avalia a probabilidade de sobrevivência (1). Há evidência demonstrando que marcadores funcionais são mais sensíveis do que os índices hemodinâmicos e ecocardiográficos estáticos na avaliação prognóstica da IC de diferentes etiologias (2, 3). O teste de esforço cardiopulmonar, ou ergoespirometria, é considerado o teste de capacidade funcional padrão-ouro, pois realiza a medida em tempo real da capacidade máxima ou submáxima de exercício, a eficiência do acoplamento coração-pulmão-periferia sob condições de estresse físico, fornecendo variáveis objetivas e subjetivas do estado clínico e as reservas fisiológicas. Variáveis-chave obtidas no teste, tais como consumo máximo de oxigênio e medidas de equivalência da eficiência ventilatória (coeficiente angular da relação ventilação minuto/produção de dióxido de carbono - VE/VCO_2 *slope*), tem demonstrado consistentemente relevância na predição de mortalidade (4, 5).

Apesar de suas indicações principais, como no diagnóstico diferencial da dispneia e na avaliação para decisão de transplante cardíaco, infelizmente a ergoespirometria não está disponível em todas os ambientes de assistência aos pacientes com IC. Mesmo assim, a determinação das métricas de desempenho ao exercício permitem orientação e ajustes terapêuticos, através de avaliação de risco (6).

Os testes funcionais são importantes nesta população pois a limitação ao exercício na IC é multifatorial, não exclusivamente como consequência da disfunção ventricular esquerda, mas de um comprometimento fisiopatológico multissistêmico: neurovascular, humoral e muscular, incluindo o acometimento dos músculos respiratórios (7, 8). A fraqueza muscular inspiratória (FMI) pode ter implicações significativas para a capacidade de exercício e a qualidade de vida na IC (9), pois está associada à dispneia, à intolerância ao exercício e a um baixo desempenho funcional (10). Além disso, alguns pacientes com IC que, por qualquer causa, possam não ser capazes de realizar um teste de exercício, podem ter um julgamento de risco equivocado, sub ou superestimado. Em tais cenários, há necessidade de se recorrer a métodos alternativos, além do teste de esforço cardiopulmonar, para avaliar a capacidade funcional e a estimativa do risco em uma perspectiva inclusiva. Logo, na

indisponibilidade de uma tecnologia mais sofisticada e de maior custo, há a necessidade de se buscar métodos substitutos que possam auxiliar no direcionamento dos processos decisórios.v Logo, na indisponibilidade de uma tecnologia mais sofisticada e de maior custo, há a necessidade de se buscar métodos substitutos que possam auxiliar no direcionamento dos processos decisórios.

Neste sentido, a FMI, determinada principalmente pela pressão inspiratória máxima (PI_{max}), já tem sido relacionada com a gravidade da doença, sendo um indicador independente de prognóstico na IC crônica (11-13), apesar de sua importância pouco reconhecida na prática Paralelamente, uma vantagem clínica é que ela pode ser medida em pacientes com IC incapazes de serem submetidos a testes de capacidade aeróbica (10).

Outra ferramenta amplamente adotada é o teste da caminhada de seis minutos (T6M) . É uma avaliação funcional com baixo custo, não invasiva, de fácil execução e que reproduz a capacidade física no desempenho das atividades submáximas de vida diária, especialmente relevante em idosos e naqueles com cardiopatia mais grave (2). A distância no T6M fornece informações prognósticas de pacientes com IC de diferentes etiologias, como a probabilidade futura de eventos adversos (descompensação cardíaca ou morte) (14). No entanto, fatores como idade, sexo, cognição, comorbidades e motivação podem influenciar na distância total, o que tem resultado em variáveis pontos de corte na literatura para variáveis prognósticas (15).

Até então, o poder da associação de marcadores funcionais, como o T6M com a PI_{max} , não foi previamente estabelecido para estratificação de risco na IC. Não há descrito na literatura se esta combinação melhora a predição de mortalidade ou mesmo se há uma melhora de acurácia na avaliação de risco. A hipótese primordial seria que a PI_{max} e o T6M pudessem adicionar mais valor à predição de mortalidade como variáveis combinadas do que quando utilizadas isoladamente, particularmente em um cenário clínico onde o teste cardiopulmonar não estivesse disponível. Seria esperado que pacientes com IC que andam distâncias mais curtas e apresentam uma baixa PI_{max} teriam o pior desfecho.

1.1 OBJETIVOS

- GERAL: Estabelecer o valor prognóstico da força muscular inspiratória (PI_{max}) como preditor de morte em pacientes com IC.
- ESPECÍFICO: Verificar se a combinação da PI_{max} com a distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos (T6M) ou outras variáveis clínicas poderia melhorar a acurácia da estratificação de risco nessa população.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Um dos grandes desafios na condução de pacientes com IC é a identificação precisa daqueles cujo prognóstico é desfavorável, no curto, médio ou longo prazos. A probabilidade de mortalidade, morbidade e incapacidade, são de extrema relevância para os pacientes, suas famílias e os profissionais envolvidos no cuidado, tendo em vista sua capacidade de guiar o processo decisório na adequação da escolha de terapias farmacológicas ou não farmacológicas, bem como o momento mais adequado de indicá-las (16).

Goldberg e Jessup (16) ressaltam que o julgamento clínico isoladamente tem baixa acurácia na predição de eventos em pacientes com IC. Pacientes estão, muitas vezes, alheios aos riscos inerentes à doença ou aos efeitos de intervenções. Nesse contexto, os autores apontam que os modelos prognósticos tem vantagens e desvantagens a serem consideradas no acompanhamento de pacientes com IC crônica.

Alguns dos benefícios do uso de modelos preditores na IC são:

- permitem aos pacientes e seus familiares ter uma expectativa realista do prognóstico;
- permitem a alocação adequada de recursos, incluindo terapias mais invasivas como transplante cardíaco e implante de cardiodesfibriladores;
- permitem a seleção de terapias que possam modificar a qualidade e quantidade de vida;
- promovem uma comunicação aberta e honesta entre os profissionais de saúde, pacientes e suas famílias para definir os objetivos das terapias.

Dentre as ressalvas do seu uso estão:

- modelos são derivados de populações com características distintas, logo extrapolações podem não ser adequadas;
- adesão, preferências e atitudes dos pacientes não são incorporadas nos desfechos;
- novas terapias vão se tornando mais disponíveis, deixando o modelo obsoleto, precisando de calibrações e validações frequentes;
- o paciente não está compensado ou não está em uso de tratamento conforme a melhor evidência;
- escores a partir de modelos, podem substituir a interação informada e compassiva entre profissionais e pacientes.

A recente Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Aguda e Crônica (17) resume os preditores independentes (em análises uni ou multivariadas) atualmente reconhecidos como sendo relacionados ao prognóstico da IC (Quadro).

A mesma Diretriz destaca ainda que diversos escores de risco utilizando análises multivariadas já foram descritos. No entanto, mesmo os modelos que consideram efeitos multiplicadores mútuos, apresentam acurácia moderada na previsão de morte e são ainda menos discriminatórios quando o desfecho é hospitalização (17).

Os modelos preditores devem complementar e auxiliar o julgamento clínico quanto ao processo decisório. Discutir de forma recorrente e reavaliar os riscos, ao passo que o tratamento evolui (16), seriam atitudes necessárias entre cuidadores e pacientes, para dar relevância prática às probabilidades estatísticas. Por isso, apesar de sua importância e utilidade clínica, a definição prognóstica com maior acurácia ainda é tema de debate e há lacunas de conhecimento a serem exploradas, sobretudo relacionadas a variáveis funcionais, menos estudadas.

Nesse sentido, a seguir é apresentada uma revisão da literatura com o foco voltado a dois temas considerados fundamentais à compreensão desta dissertação: 1)*Relação da força muscular inspiratória com a síndrome de IC*; 2)*Princípios conceituais para a análise de sobrevivência*.

2.1 FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

2.1.1 Prevalência da Insuficiência Cardíaca

A prevalência estimada da IC em países europeus é de 1 a 2% da população adulta e mais de 10% naqueles com mais de 70 anos (17). Nos Estados Unidos, a prevalência estimada é em torno de 5,1 milhões de portadores entre 2007 e 2012, com projeção de elevação para mais de 8 milhões de adultos com IC até 2030 (18). No Brasil, no ano de 2012 (último ano disponível com tabulação completa), conforme dados do DATASUS, houve 26.694 óbitos por IC. Para o mesmo ano, das 1.137.572 internações por doenças do aparelho circulatório, em torno de 21% foram devidas à IC, cuja mortalidade intra-hospitalar é estimada em 12,6% (19).

Quadro - Marcadores de mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca

Dados demográficos	Idade avançada, homens, baixo nível socioeconômico
Gravidade da insuficiência cardíaca	Classe funcional NYHA avançada, consumo máximo de O ₂ reduzido, elevado coeficiente angular da curva da ventilação e produção de CO ₂ (VE/VCO ₂ <i>slope</i>), padrão Cheyne-Stokes, curta distância no teste da caminhada de 6 minutos, força muscular reduzida, baixa qualidade de vida.
Dados Clínicos	Alta frequência cardíaca de repouso, hipoperfusão, hipotensão arterial, hipervolemia, síndrome consumptiva, fragilidade
Remodelamento miocárdico e gravidade da disfunção	Baixa fração de ejeção, dilatação ventricular esquerda, elevada pressão de enchimento do ventrículo direito, insuficiência mitral, estenose aórtica, hipertrofia ventricular, dilatação atrial esquerda, disfunção ventricular direita, hipertensão pulmonar, dissincronia, extensão hipo/acinética, complexo QRS largo, infiltração ou inflamação pela ressonância nuclear magnética, isquemia induzida e pouca viabilidade.
Biomarcadores da ativação neuro-humoral	Hiponatremia; peptídios natriuréticos elevados; atividade da renina plasmática elevada; aldosterona, catecolaminas endotelina-1, adrenomodulina, vasopressina elevadas.
Outros biomarcadores	Marcadores de disfunção renal e orgânica, de estresse e de lesão miocárdica, de inflamação elevados
Testes genéticos	Mutações causadoras de cardiomiopatias associadas a risco de morte súbita ou rápida progressão da insuficiência cardíaca
Comorbidades cardiovasculares	Fibrilação atrial, arritmia ventricular, coronariopatia não revascularizável, acidente vascular encefálico prévio, ateropatia periférica
Comorbidades não-cardiovasculares	Diabetes, anemia, ferropenia, doença pulmonar obstrutiva crônica, disfunção hepática, apneia do sono, declínio cognitivo, depressão
Comportamental	Não-adesão à terapêutica
Eventos clínicos	Hospitalização por descompensação, morte súbita abortada, choques pelo cardiodesfibrilador implanatável.

Fonte: adaptado de Ponikowski et al (17).

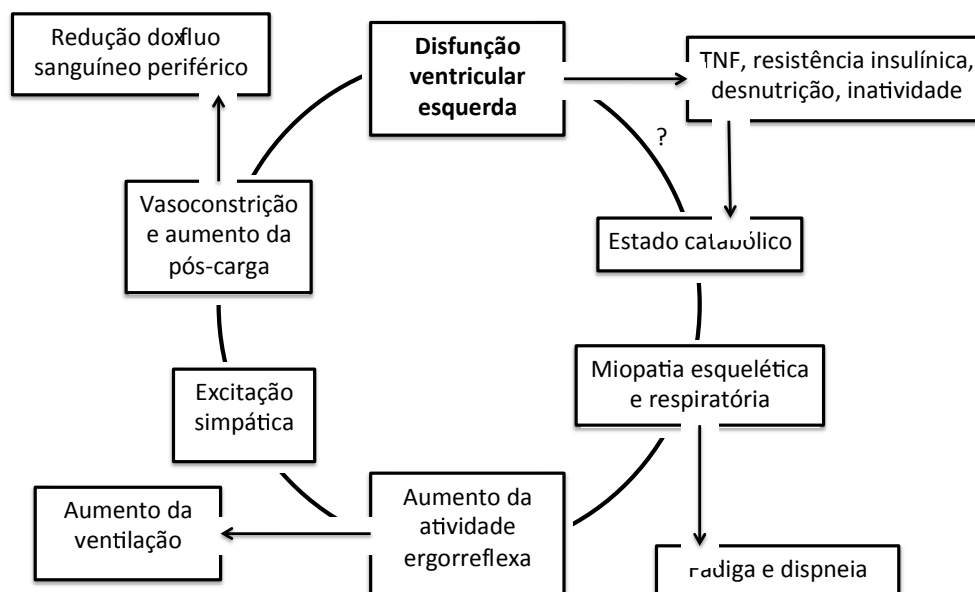
Apesar de sua elevada morbimortalidade, alguns fenômenos podem explicar o aumento contínuo da prevalência da IC: de um lado o envelhecimento da população e o aumento da prevalência de fatores de risco relacionados ao estilo de vida; de outro as intervenções mais efetivas na descompensação cardíaca aguda e os avanços terapêuticos na IC crônica. Os pacientes vivem mais, não necessariamente melhor se forem considerados domínios como a qualidade de vida e a funcionalidade. Devido a esta tendência, a IC é atualmente considerada uma "epidemia" e uma prioridade de saúde pública em países desenvolvidos e emergindo entre as principais síndromes não-transmissíveis nos países em desenvolvimento (20).

2.1.2 Efeitos Multissistêmicos e a Hipótese Muscular

A prevalência elevada e o acometimento multissistêmico são causa de incapacitação e de comprometimento da qualidade de vida. A redução da capacidade funcional é um dos marcadores de gravidade destes indicadores. Pacientes com IC apresentam intolerância aos esforços por vários mecanismos, que se manifestam clinicamente por dispneia e fadiga em vários espectros de gravidade, conforme o estado funcional (10). Além das alterações na hemodinâmica central, devido à falência ventricular esquerda, respostas neuro-humorais, autonômicas, vasculares e ventilatórias também estão comprometidas (10). A disfunção generalizada da musculatura esquelética também é descrita de longa data (Figura 1), onde fatores pró-inflamatórios, dismetabolismo, desbalanço autonômico e consequente atrofia e disfunção muscular se retroalimentam negativamente. Inclui-se aqui a musculatura ventilatória, com um papel central na limitação das respostas ao exercício (8, 21).

A não observância de uma correlação forte entre as variáveis hemodinâmicas centrais, como fração de ejeção, volume sistólico, com a tolerância ao exercício e ao consumo de oxigênio no pico de esforço, direcionou às investigações sobre o papel das alterações na musculatura periférica na limitação funcional (22). Apesar de a FMI ser uma manifestação da síndrome de disfunção muscular observada na IC, aparentemente a musculatura diafragmática apresenta-se proporcionalmente mais comprometida que a musculatura dos membros, pois são descritas diferenças estruturais, metabólicas, na resposta a estressores ou à inatividade (21, 23).

Figura 1 - A hipótese muscular na insuficiência cardíaca crônica



Fonte: adaptado de Coats et al. (8)

2.1.3 Disfunção Muscular Inspiratória na Insuficiência Cardíaca

A disfunção muscular inspiratória é frequente em pacientes com IC. Em uma população ambulatorial de pacientes com IC (idade 50-60 anos e classes NYHA I a III), a prevalência de disfunção inspiratória foi de 30-50% (24). Contudo, a prevalência entre pacientes mais idosos (75 ± 11 anos) internados com IC aguda foi de até 70-75% (25).

O comprometimento neuromuscular do diafragma e alterações morfofuncionais intrínsecas de suas fibras, são os aspectos chave da disfunção inspiratória causada pela IC (21). Medidas diretas da função muscular diafragmática *in vitro* e *in situ* mostram que a força isométrica normalizada pela área de secção transversa está reduzida em 15 a 20% e que o pico de potência (produto da velocidade de encurtamento e da força específica) reduzido em 35 a 50% na IC (21). A associação básica é o aumento crônico do trabalho ventilatório em um ambiente hipoperfundido. Diferentemente do que foi encontrado nos músculos periféricos de portadores de IC, análises histopatológicas de amostras da musculatura respiratória, mostraram aumento desproporcional da atividade enzimática oxidativa e lipolítica e redução da atividade enzimática glicolítica nestes pacientes (9). Ademais, existe uma

mudança das isoformas da miosina de cadeia pesada e das proteínas de filamento fino, substituição de fibras rápidas por fibras lentas e atrofia miofibrilar (e não hipertrofia, como esperado) por uma resistência anabólica, que provavelmente são consequências à adaptação ao maior trabalho ventilatório cronicamente (9, 21). A pressão expiratória máxima inalterada ou pouco alterada em pacientes com IC grave, corrobora com a hipótese de que o acometimento muscular diafragmático se diferencia da síndrome de insuficiência muscular global (11).

Meyer, et al. (26) mostram que pacientes com pior prognóstico apresentavam força muscular respiratória reduzida. Posteriormente, o primeiro estudo de prognóstico, do mesmo grupo, mostrava a relação da fraqueza inspiratória com a gravidade da IC, independentemente da capacidade vital ou da tensão muscular respiratória (11). Além disso, a PI_{max} tem se estabelecido ora como um marcador substituto ora como um alvo terapêutico, em estudos de intervenção e ensaios clínicos, que utilizam o treinamento muscular respiratório para investigar seus desfechos relacionados, pois tem correlação com o estado funcional, escores de dispneia e qualidade de vida em pacientes com IC (13).

Portanto, a cascata de eventos na fisiopatologia da IC, levando à fraqueza muscular inspiratória, tem como consequência a redução da eficiência muscular, que por sua vez retroalimenta a cadeia de eventos deletérios. Clinicamente, o grau de disfunção diafragmática pode ser um norteador da situação atual da doença e/ou apontar para possíveis desfechos negativos. Assim, a PI_{max} tem papel de ser um marcador do estado funcional do paciente com IC e de fornecer informações prognósticas potencialmente modificáveis com o treinamento

2.2. ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Visando fornecer um embasamento teórico para a análise dos resultados desse trabalho, é apresentada uma revisão da metodologia de análise de sobrevida empregada, abordando suas generalidades.

2.2.1. O Tempo

A análise de sobrevivência, também chamada de análise de sobrevida, é um conjunto de métodos e técnicas estatísticas, utilizado quando o tempo for o objeto de

interesse, seja este o período até a ocorrência de um evento ou a unidade de tempo em que há risco de ocorrência de um evento (27).

O modelo estatístico de sobrevida, segue a regra dos modelos de regressão, é composto por uma variável resposta, as covariáveis explicativas, a função de ligação e a estrutura de erro (27). Sendo o tempo a variável dependente, a análise de sobrevida também permite verificar a sua associação com as variáveis independentes (também chamadas de preditoras ou covariáveis) até o evento de interesse, que pode ser internação, morte, período até determinado sinal ou sintoma, resposta a uma intervenção, dentre outros (28).

A análise parte do pressuposto de que haja uma definição pragmática do momento zero. Este momento, não é necessariamente a mesma data de entrada no estudo para cada paciente, mas sim o início da contagem da observação durante o estudo. O fim da observação pode ser determinado pelo aparecimento do evento ou pela definição do término da observação pelo pesquisador. Neste caso, quando o indivíduo não apresenta o evento no determinado tempo de observação, denomina-se censura (29). A censura à direita pode ser definida por um tempo estabelecido *a priori* (tipo I), por uma quantidade de pré-estabelecida de indivíduos com o evento (tipo II) ou pode ser aleatória (tipo III) (27).

2.2.2. Estimador de Sobrevida de Kaplan-Meier

A grande vantagem da análise de sobrevivência é que esta permite utilizar a informação de todos os participantes até ao momento em que desenvolvem o evento ou são censurados, mostrando a incidência instantânea do evento de interesse (28).

Para a análise estatística, o estimador da função de sobrevida mais utilizado é o método de Kaplan-Meier, que consiste em dividir o tempo de acompanhamento em intervalos, cujos limites correspondem ao período de seguimento em que houve eventos (29, 30), ou seja, considera toda a população contida no tempo entre dois eventos para o cálculo da taxa de incidência momentânea, até que outro período o suceda e novo cálculo seja feito, e assim, progressivamente, até o fim do período total de observação estabelecido no estudo.

No método de Kaplan-Meier, a sobrevida cumulativa é função do tempo em que ocorreram os eventos, portanto, os intervalos não são fixos. É um método não paramétrico pois independe da distribuição de probabilidade de óbito, ou seja, a

probabilidade de sobrevida até o tempo t é estimada considerando que a sobrevivência até cada tempo é independente da sobrevivência até outros tempos. A vantagem prática é que os pacientes censurados entram no cálculo da função de probabilidade de sobrevida acumulada até o momento de serem considerados como perda. Isto propicia o uso mais eficiente das informações disponíveis (27, 28). A desvantagem é que o modelo passa a ser menos preciso nos tempos finais da curva, pois os intervalos de confiança (estrutura de erro) tem tendência a alargamento com o passar do tempo.

Além da sobrevida cumulativa, o tempo médio de sobrevida é uma medida sumária comumente utilizada para estimar a associação da variável independente com o evento. Ou seja, é o tempo médio de acompanhamento na coorte no qual foi observado o óbito (27), contra o qual podem ser feitas as comparações e estimativas entre as curvas observadas.

É possível ainda, analisar a variável independente de forma estratificada, em subcategorias. Assim, a mesma função de sobrevivência é estimada separadamente para cada estrato (ou grupo) definido de acordo com as covariáveis de interesse (27), descrevendo a sobrevivência segundo características da amostra.

Para comparar as curvas de sobrevida acumulada entre diferentes curvas observadas em uma análise, além da visualização gráfica, a quantificação da diferença é necessária para acessar a significância estatística (31). O teste mais utilizado é o teste de hipóteses *log-rank*. Ele compara a distribuição da ocorrência dos óbitos observados em cada estrato, com a distribuição esperada se a frequência de óbitos fosse igual em todos os estratos (32, 33).

2.2.3. Força de Associação de Variáveis Preditoras

Além da função do tempo médio de sobrevida, há ainda o interesse nas medidas de associação de covariáveis sobre o evento ao longo do tempo. Neste caso, se a associação da PI_{max} e do T6M, além da FEVE e outras variáveis clínicas, influenciam de forma isolada ou associada, o tempo médio de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca. Ou seja, se estas variáveis têm poder preditor de morte independente e qual a força de associação por unidade de tempo.

A técnica mais comumente adotada para estimar o efeito das covariáveis sobre o risco de morte, assumindo que agem multiplicativamente sobre este risco, é o modelo semiparamétrico de riscos proporcionais ou regressão de Cox (27). *Hazard*,

também chamada de taxa de incidência, significa a probabilidade instantânea de ocorrer o evento de interesse em determinado tempo, condicionado a não ocorrência anterior. A HR compara, assim, a incidência instantânea com que os eventos ocorrem entre os grupos (27, 29). Os coeficientes da regressão de Cox podem ser utilizados para determinar a razão de risco (*hazard ratio* - HR) associado a cada variável independente por unidade de tempo, ajustado para o efeito de todas as outras variáveis da equação (32). Em termos práticos, a HR fornece a porcentagem de risco relativo, acima ou abaixo da referência, por unidade de medida da dada variável, por unidade de tempo considerada. Se o valor for acima de 1 (referência) o risco de morte aumenta proporcionalmente ao aumento da variável em observação, portanto um fator de risco propriamente dito. Se o valor for menor que 1, o inverso ocorre, ou seja quanto maior o valor absoluto da variável, menor o risco de morte, sendo assim um fator de proteção.

2.2.4. Poder Discriminatório

Em relação aos modelos preditores, criados pela regressão de Cox, é relevante saber a habilidade deste modelo de distinguir os indivíduos que terão o evento, daqueles que não terão este evento. Essa característica é o poder discriminatório, que é estudado e quantificado quando o desfecho é binário (aqui, morte ou censura), utilizando as medidas como a área sob a curva ROC, também conhecida como estatística-C (34). O valor da área sob a curva pode variar entre 0,5, quando a discriminação é nula, até 1, onde a discriminação é plena.

3. MÉTODOS

3.1 PACIENTES E DESENHO

Trata-se de um estudo de coorte, prospectivo. Considerando seu desenho e desenvolvimento, é classificado como uma coorte aberta, cujas datas de entrada foram diferentes, e o evento de interesse a ser observado foi unicamente a mortalidade, ou seja, o tempo desde a entrada no estudo até o óbito, com as censuras do tipo aleatória.

Foi recrutado o total de 256 pacientes consecutivos entre janeiro de 2001 e dezembro de 2009. Os pacientes foram acompanhados no Ambulatório de Insuficiência Cardíaca e Clínica de Transplante em três hospitais universitários de cuidados terciários (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS; Hospital São Lucas, Porto Alegre, RS; Hospital de Caridade de Ijuí, Ijuí, RS). O Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre aprovou o projeto sob o protocolo número 08-589 e todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado.

Todas as avaliações foram realizadas em regime ambulatorial e os dados obtidos no estudo fazem parte do acompanhamento padrão nas respectivas clínicas. Os critérios de inclusão consistiram em pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com IC de qualquer etiologia e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $< 50\%$, verificada pelo ecodopplercardiograma bidimensional (método de Simpson), de acordo com as diretrizes vigentes. Todos os indivíduos eram previamente sedentários e estavam com tratamento farmacológico estável antes da inclusão.

Os critérios de exclusão adotados foram: pacientes participantes de programas de reabilitação cardíaca, ou com diagnóstico prévio de doença pulmonar crônica (obstrutiva ou restritiva crônica moderada a grave, asma, doença intersticial), insuficiência renal crônica dialítica, outras doenças graves com reduzida expectativa de vida (em particular síndrome da imunodeficiência adquirida ou neoplasias), pacientes com declínio cognitivo incapazes de compreender os comandos para a realização dos testes, aqueles incapazes de andar sem assistência ou que foram incapazes de se exercitar devido a limitações ortopédicas, neurológicas ou clínicas.

No início do estudo, os pacientes foram submetidos a uma consulta cardiológica de admissão, onde os dados da história clínica, do exame físico, do

eletrocardiograma, dos exames laboratoriais e do ecocardiograma foram avaliados e registrados. Outros dados demográficos, clínicos e laboratoriais de rotina foram coletados conforme necessário seguindo protocolo de atendimento. Com base na condição clínica e no estado funcional, os pacientes retornaram para seguimento a cada 3, 6 ou 12 meses no ambulatório em cada instituição.

O desfecho de interesse foi a mortalidade global. O estado vital foi avaliado diretamente dos pacientes ou seus familiares, nas visitas hospitalares, a partir dos registros eletrônicos do hospital, por contato telefônico ou verificados anualmente um banco de dados de atestados de óbito locais. A morte era o único evento predeterminado e os participantes que sobreviveram foram acompanhados por, no máximo, dez anos.

3.2 TESTE DA CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Os pacientes realizaram um T6M no início do estudo, para avaliar a capacidade submáxima de exercício, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela American Thoracic Society (35). Os pacientes permaneciam em repouso, em posição sentada, durante 10 minutos, antes da linha de partida, enquanto um profissional treinado explicava os procedimentos. Depois, sem aquecimento, eles foram instruídos a andar o mais rápido que conseguissem pelo maior tempo possível, em um corredor de 30 metros livre de obstáculos, limitada por cones que determinavam os pontos de rotação. Eles foram autorizados a reduzir a velocidade ou parar para descanso, se necessário. O encorajamento verbal, padronizado, foi dado aos pacientes a cada minuto durante o teste. Após 6 min, os pacientes foram orientados a parar e a distância total percorrida foi medida, arredondando para a unidade em metros, mais próxima.

3.3 FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA

Um teste de função muscular inspiratória foi realizado utilizando um transdutor de pressão digital (Manuvacuômetro MVD -500 V.1.1, Sistema Microhard, Globalmed, Porto Alegre, Brasil), ligada a um sistema de duas válvulas unidirecionais (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, Illinois), como previamente descrito (24). A pressão inspiratória máxima estática (PI_{max}) foi determinada em uma

inspiração profunda, a partir do volume residual, contra a via aérea ocluída com um vazamento de ar pequeno e conhecido (orifício de 2 mm de escape). O valor máximo da pressão, obtido após seis medições, foi utilizado para a análise. Os valores previstos foram corrigidos para a idade, sexo e peso (36) para identificar a fraqueza muscular inspiratória.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados contínuos foram apresentados em média \pm desvio padrão e os dados categóricos em frequência total e relativa. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para verificar a colinearidade.

A regressão de Cox foi utilizada para verificar quais variáveis teriam maior poder preditor de prognóstico de forma independente, inicialmente no modelo univariado e, posteriormente no modelo ajustado. A análise de regressão multivariada de Cox (método *forward stepwise*) foi utilizada para estimar a relação das principais variáveis independentes na mortalidade global. Covariáveis incluídas na análise correspondem aos principais fatores confundidores da associação de interesse: PI_{max} , T6M, FEVE, classe funcional pela New York Heart Association (NYHA), o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), uso de betabloqueadores, etiologia isquêmica, idade, presença de dispositivos (marcapasso, cardiodesfibrilador implantável ou ressinchronizador), a concentração sérica de creatinina e presença de fibrilação atrial. As razões de risco (*hazard ratios* – HR) foram utilizadas para determinar o valor prognóstico para uma dada variável independente no tempo de sobrevivida.

Curvas ROC (*receiver operating characteristic*) foram construídas para os preditores independentes, isolados e combinados, para posterior verificação da área sob a curva ROC (AUC) visando estimar o poder discriminatório de cada um quanto à probabilidade de mortalidade. O teste de Hanley e McNeil foi utilizado para comparar as diferenças entre as AUC.

A análise de Kaplan Meier foi posteriormente realizada com os valores determinados, a partir da data de entrada no estudo até o último registro de follow-up ou morte, considerando a censura aleatória. Foram utilizadas três categorias de PI_{max} , e duas categorias de T6M, para construção das curvas de Kaplan-Meier, visando verificar seus efeitos na função de sobrevivida (*status* óbito e não óbito). Feita análise

estratificada subsequente, onde se explorou o efeito aditivo das duas variáveis na função de sobrevivência. Tempo até o óbito é exibido como média \pm erro padrão com respectivo intervalo de confiança e comparados entre si pelo teste *log-rank*.

Na tentativa de explicar possíveis fontes de variabilidade entre os seis grupos formados pela associação da PI_{max} com o T6M, foram exploradas possíveis diferenças especificamente na distribuição dos fatores descritos como limitadores (35, 37, 38): idade (ANOVA para medidas não repetidas), proporções de pacientes do sexo feminino, de portadores com acidente vascular encefálico e de diabetes (teste de χ^2).

O programa IBM SPSS versão 20 para Mac e Microsoft Excel 2010 foram utilizados para análise e armazenamento de dados.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos pacientes. Dos 256 participantes, metade eram homens, com idade de $57,4 \pm 10,4$ anos. FEVE variou de 10 % a 49 % , com uma média de $31,8 \pm 8,6$ %. A etiologia isquêmica foi a mais frequente, seguido pela cardiomiopatia dilatada idiopática (57 pacientes). Nenhum dos pacientes foi submetido a transplante cardíaco durante o acompanhamento. Na admissão, a maioria dos pacientes apresentou classe funcional pela NYHA I ou II. Mais de 70 % dos indivíduos utilizavam IECA/BRA e/ou betabloqueadores. Oitenta e cinco pacientes (33,2%) obtiveram 70% da PI_{max} prevista ou mais, com base na idade, sexo e peso. Sobreviventes alcançaram $62,5 \pm 10,9$ cmH₂O e não sobreviventes $46,9 \pm 10,9$ cmH₂O de PI_{max} média. Em relação à distância no T6M, 139 pacientes (55,6%) alcançaram mais de 350 metros. O tempo de seguimento variou de 13 dias a 123 meses após o início do estudo, com uma média de $41,5 \pm 28,7$ meses, quando foram observadas 110 mortes (44,7%).

4.2 CORRELAÇÃO CLÍNICA

Uma correlação fraca foi encontrada entre PI_{max} e T6M ($r = 0,198$, $p = 0,001$) e entre PI_{max} e uso de IECA/BRA ($r = 0,179$, $p = 0,006$). Nenhuma correlação foi encontrada entre PI_{max} e FEVE ($r = 0,016$, $p = 0,798$) ou entre PI_{max} e NYHA ($r = -0,069$, $p = 0,326$), ou qualquer outra variável. Também não houve correlação entre T6M e qualquer outra variável.

4.3 REGRESSÕES UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE COX

Na regressão de Cox univariada, os preditores de mortalidade significativos foram: PI_{max} , T6M, FEVE e uso de IECA/ARB (Tabela 2). Mesmo após o ajuste para todas as variáveis confundidoras, as razões de risco (HR) das 3 variáveis principais (PI_{max} , T6M, FEVE) mantiveram-se praticamente inalteradas na análise multivariada.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas iniciais

Idade, anos (média ± DP)	57,4±10,36
Gênero masculino, n (%)	128 (50)
Etiologia isquêmica, n (%)	80 (36,5)
NYHA Classes I e II, n (%)	171 (83,4)
CRVM, n (%)	27 (11,6)
Acidente vascular encefálico, n (%)	21 (9,1)
<i>Diabetes mellitus</i> , n (%)	54 (23,3)
Hipertensão, n (%)	106 (45,9)
Medicações	
Betabloqueadores, n (%)	163 (70,6)
IECA ou BRA, n (%)	173 (74,9)
Espironolactona, n (%)	59 (25,5)
Uso de dispositivos* n (%)	57 (24,0)
Eletrocardiograma	
Fibrilação atrial, n (%)	51 (26,6)
Bloqueio de ramo esquerdo, n (%)	63 (28,4)
Ecocardiograma (média ± DP)	
Átrio esquerdo, cm	4,89±0,96
Diâmetro diastólico do VE, cm	6,69±0,94
Fração de ejeção do VE, %	31,8±8,59
Exames laboratoriais (média ± DP)	
Creatinina, mg/dL	1,33±0,41
Uréia, mg/dL	59,35±29,77
Sódio, mEq/L	140,28±3,66
PI _{max} , cmH ₂ O (média ± DP)	55,91±13,71
T6M, m (média ± DP)	372,2±117,94

n (%): número de pacientes e porcentagem dos dados não-faltantes; DP: desvio padrão; NYHA = New York Heart Association; CRVM = Cirurgia de revascularização miocárdica; IECA = Inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; VE = ventrículo esquerdo; PI_{max}: pressão inspiratória máxima; T6M: teste da caminhada de seis minutos; * marcapasso, cardiodesfibrilador implantável ou resincronizador.

Tabela 2 - Regressão de Cox sobre as variáveis de interesse para o desfecho morte

	Univariada			Multivariada		
	X ²	HR (95% IC)	p	X ²	HR (95% IC)	p
PI _{max}	79,77	0,940 (0,927-0,953)	<0,001	33,53	0,945 (0,927-0,963)	<0,001
T6M	38,32	0,995 (0,993-0,996)	<0,001	25,08	0,994 (0,991-0,996)	<0,001
FEVE	7,44	0,971 (0,950-0,992)	0,006	18,23	0,944 (0,918-0,971)	<0,001
IECA/BRA *	5,88	1,686 (1,105-2,573)	0,015			0,975
Beta- bloqueador*	3,14	1,461 (0,960-2,221)	0,077			0,125
Creatinina	2,17	1,330 (0,910-1,944)	0,141			0,082
NYHA I e II*	0,95	0,759 (0,436-1,322)	0,331			0,698
Etiologia isquêmica *	0,51	0,861 (0,572-1,297)	0,476			0,622
Fibrilação atrial*	0,439	1,213 (0,685-2,148)	0,508			0,608
Idade	0,356	0,995 (0,978-1,012)	0,551			0,714
Dispositivos *	0,012	0,973 (0,569-1,591)	0,915			0,331

Fonte: dados do autor.

Legendas: HR: *hazard ratio*; IC: interval de confiança; PI_{max}: pressão inspiratória máxima; T6M: teste da caminhada de seis minutos FEVE: fração de ejeção do VE; IECA = Inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; NYHA = New York Heart Association. * Variáveis dicotômicas.

A utilização de inibidores da ECA/ARB não se mostrou um indicador independente de prognóstico após o ajuste (Tabela 2) e nenhuma das outras variáveis revelaram-se ser também. Quando a PI_{max} foi ajustada apenas para T6M e FEVE, não foi observada melhora na predição de morte [PI_{max}: $\chi^2 = 43,31$, HR = 0,944 (0,928-

0,960), $p < 0,001$; TC6: $\chi^2 = 27,86$, HR = 0,994 (0,992-0,996), $p < 0,001$; FEVE: $\chi^2 = 17,41$, HR = 0,949 (0,927-0,973), $p < 0,001$].

A Tabela 3 mostra a análise das áreas sob a curva ROC (AUC) dos preditores independentes de morte, revelados na regressão multivariada de Cox (PI_{max}, T6M, FEVE). A AUC foi maior para PI_{max} seguido por T6M. FEVE mostrou-se pouco precisa na predição de mortalidade. PI_{max} teve maior poder discriminatório, em comparação com as outras variáveis independentes. A AUC combinada não mostrou nenhuma melhora significativa na acurácia do modelo para predição de mortalidade do que PI_{max} isoladamente. Limiares mais elevados revelaram menor sensibilidade e maior especificidade. O corte de maior acurácia para PI_{max} foi 55cmH₂O (sensibilidade de 78% e especificidade de 74%) e para o T6M foi de 350m (sensibilidade de 69% e especificidade de 72%).

Tabela 3 - Áreas sob as curvas ROC para verificação da acurácia na predição de morte (110 óbitos entre os 256 pacientes) das variáveis isoladas e combinadas, e desempenho discriminatório em comparação com a pressão inspiratória máxima (PI_{max}).

	AUC (\pm EP)	p	teste z	
			(<i>versus</i> PI _{max})	p
PI _{max}	0,836 \pm 0,027	<0,0001	-	-
T6M	0,737 \pm 0,033	<0,0001	2,379	0,017
FEVE	0,567 \pm 0,036	0,067	5,979	<0,0001
PI _{max} + T6M	0,879 \pm 0,023	<0,0001	-1,222	0,221
PI _{max} + FEVE	0,847 \pm 0,025	<0,0001	-0,298	0,765
PI _{max} + T6M + FEVE	0,886 \pm 0,022	<0,0001	-1,438	0,150

Fonte: dados do autor. Legenda: AUC: área sob curva ROC; EP: erro padrão; PI_{max}: pressão inspiratória máxima; T6M: teste da caminhada de seis minutos FEVE: fração de ejeção do VE.

4.4 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

As Figuras 2 e 3 ilustram as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para as duas variáveis principais. No total, houve 146 censuras e 110 mortes e o tempo de sobrevivência estimado foi de (média \pm EP) 68,8 \pm 3,3 meses. Considerando que o ponto de maior acurácia da PI_{max} na amostra foi de 55cmH₂O, arbitrariamente

subdividimos PI_{\max} em 3 categorias: ≤ 45 cmH₂O, > 45 e ≤ 60 cmH₂O e > 60 cmH₂O. Aos 24 e aos 72 meses, o subgrupo inferior da PI_{\max} mostrou uma sobrevida cumulativa estimada de 63% e 11%, respectivamente. No subgrupo intermediário observa-se 82% e 46% de sobrevivência cumulativa para os mesmos períodos e no subgrupo superior, as proporções foram de 94% e 73%. O tempo médio de sobrevivência era quase três vezes maior na categoria superior da PI_{\max} e duas vezes maior na categoria intermediária quando comparados à categoria de menor PI_{\max} . (Figura 2 e Tabela 4).

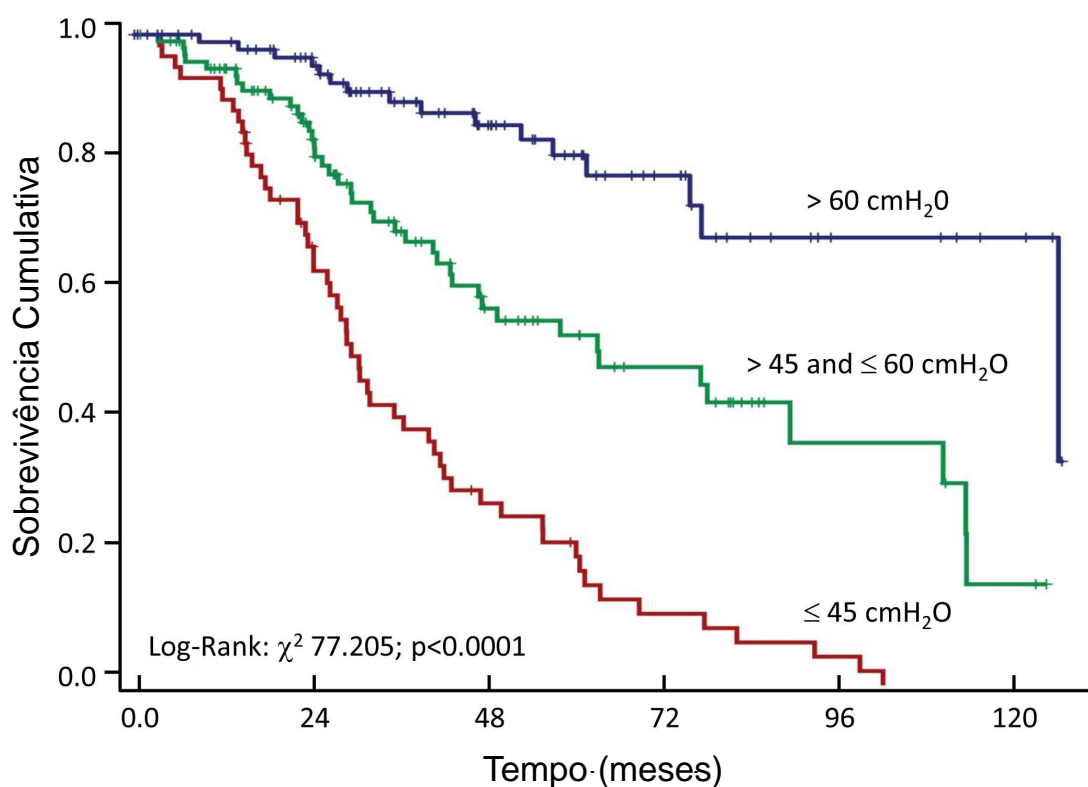
Tabela 4 - Estimativa do tempo médio de sobrevida (em meses), pela análise de Kaplan-Meier, para a pressão inspiratória máxima e o teste da caminhada de 6 minutos, considerando todo o tempo de observação.

	n (censuras)	Tempo médio±EP (meses)	IC 95%
Pressão Inspiratória Máxima			
≤ 45 cmH ₂ O	60 (7)	37,30 ± 3,32	(30,78 - 43,82)
>45 e ≤ 60 cmH ₂ O	100 (59)	69,15 ± 5,25	(58,86 - 79,44)
> 60 cmH ₂ O	96 (80)	100,56 ± 5,33	(90,12 - 111,02)
Teste da caminhada de 6 minutos			
≤ 350 m	117 (41)	48,52 ± 3,97	(40,73 - 56,31)
> 350 m	139 (105)	87,60 ± 4,49	(78,79 - 96,41)
Combinações			
≤ 45 cmH ₂ O e ≤ 350 m	39 (2)	31,14 ± 3,52	(24,24 - 38,04)
≤ 45 cmH ₂ O e >350 m	21 (5)	49,56 ± 6,20	(37,40 - 61,72)
>45 e ≤ 60 cmH ₂ O e ≤ 350 m	42 (14)	46,63 ± 6,21	(35,46 - 58,81)
>45 e ≤ 60 cmH ₂ O e >350 m	58 (45)	88,97 ± 6,96	(75,34 - 102,61)
>60 cmH ₂ O e ≤ 350 m	36 (25)	82,09 ± 10,36	(61,79 - 102,40)
> 60 cmH ₂ O e >350 m	60 (55)	110,18 ± 5,23	(99,92 - 120,44)
TOTAL	256 (146)	68,82 ± 3,31	(62,32 - 72,46)

n: número de pacientes; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança.

Para as categorias do T6M, a opção foi de utilizar o melhor valor de corte, considerando a acurácia representada na curva ROC: ≤ 350 m e > 350 m. Para aqueles que alcançaram até 350m, a sobrevida cumulativa estimada para 24 e 72 meses foram de 68% e 25%, respectivamente. Enquanto aqueles que caminharam mais de 350m, as estimativas foram de 95% e 68% para os mesmos períodos (Figura 3 e Tabela 4).

Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier indicando a sobrevida conforme os estratos da pressão inspiratória máxima em pacientes com fração de ejeção reduzida.



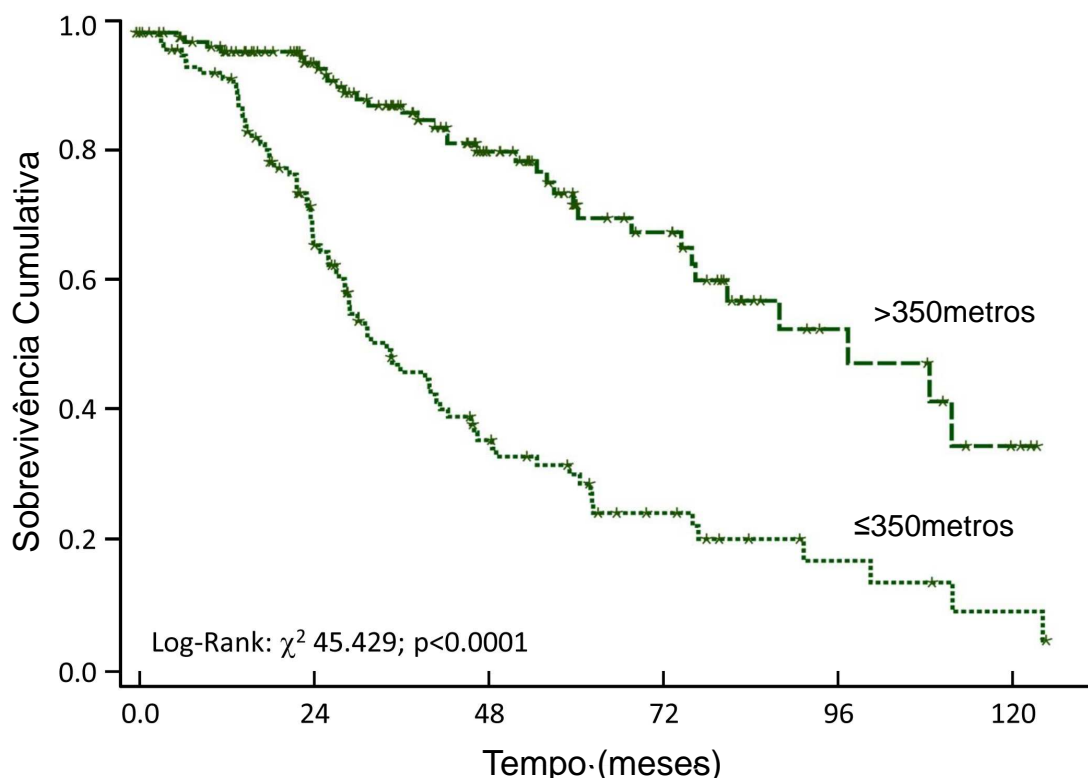
Legenda explicativa: Análise das curvas de Kaplan-Meier mostra diferença significativa na probabilidade de óbito entre os estratos da pressão inspiratória máxima, considerando todo o período de acompanhamento. Estratos de PI_{max} : vermelho: ≤ 45 cmH₂O; verde: > 45 e ≤ 60 cmH₂O; azul: > 60 cmH₂O. Fonte: dados do autor.

A fim de explorar o efeito aditivo de ambas as variáveis na capacidade de estratificação, testou-se a combinação de T6M dentro de cada subgrupo de PI_{max} . (Figura 4 e Tabela 4). Nos subgrupos de menor ou de maior PI_{max} , pelo teste de *log-rank* foi observado que a PI_{max} teve desempenho independente, uma vez que não houve diferença significativa no tempo médio de sobrevida depois de adicionar o T6M categorizado (Figura 4A e 4B). No entanto, quando os pacientes apresentaram PI_{max} intermediária, aqueles que atingiram até 350 m, estão sob maior risco, com um

tempo significativamente menor sobrevida média (Figura 4C). Para aqueles que atingiram mais de 350m, houve melhora do valor prognóstico para este subgrupo, pois o tempo médio de sobrevivência é significativamente mais elevado com a combinação (Tabela 4). Aqueles com PI_{max} intermediária e T6M com distância mais curta tiveram sobrevivência cumulativa estimada em 24 e em 72 meses de 67% e 22%. Considerando aqueles que tiveram a PI_{max} intermediária mas com T6M com maiores distâncias, a sobrevivência cumulativa estimada para os mesmos períodos foram de 94% e 74%.

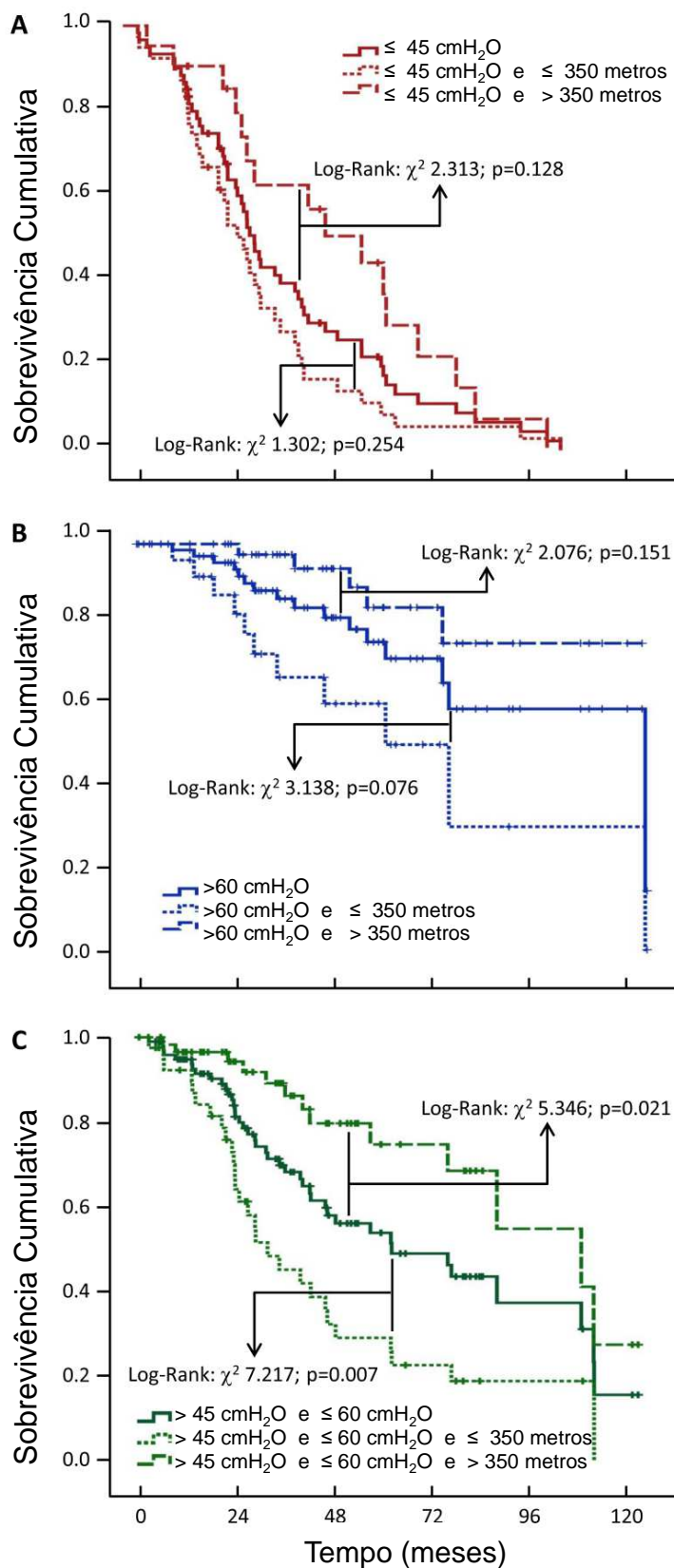
Considerando os 6 grupos criados com as combinações da Tabela 4, não foi observada diferença significativa na distribuição daqueles fatores presentes nas características de base, potencialmente limitadores do desempenho (idade, gênero feminino, presença de acidente vascular encefálico e diabetes) para a PI_{max} e o T6M (Tabela 5).

Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier indicando a sobrevida conforme os estratos do teste da caminhada de 6 minutos em pacientes com fração de ejeção reduzida



Legenda explicativa: Análise das curvas de Kaplan-Meier mostra diferença significativa na probabilidade de óbito entre os estratos do teste da caminhada de 6 minutos, considerando todo o período de acompanhamento. Estratos: pontilhado: ≤ 350 metros; tracejado: > 350 metros. Fonte: dados do autor.

Figura 4 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para as variáveis principais, combinadas, em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.



Legenda explicativa: A análise de Kaplan-Meier mostra que não há diferença significativa na probabilidade de morte entre a pressão inspiratória máxima (PI_{\max}) isolada e a sua combinação com o teste da caminhada de seis minutos (T6M), quando observados os estratos inferior (Figura 4A) e superior (Figura 4B) da PI_{\max} . O T6M teve efeito aditivo significativo na estratificação de risco, quando associado ao estrato intermediário da PI_{\max} (Figura 4C).

Fonte: dados do autor

Tabela 5 - Distribuição das variáveis relacionadas ao pior desempenho nos testes funcionais em cada subgrupo formado pela combinação da Pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e do Teste da caminhada de seis minutos (T6M).

	PI _{max} ≤ 45 mmHg		PI _{max} > 45 e ≤ 60 mmHg		PI _{max} > 60 mmHg		<i>p</i>
	T6M ≤ 350m (n = 39)	T6M > 350m (n = 21)	T6M ≤ 350m (n = 40)	T6M > 350m (n = 57)	T6M ≤ 350m (n = 33)	T6M > 350m (n = 50)	
Idade, anos (média ± DP)	58,6 ± 8,3	54,1 ± 9,4	59,4 ± 10,6	55,9 ± 11,7	59,4 ± 10,8	56,8 ± 9,9	0,22
Gênero feminino, n (%)	20 (51,3)	13 (61,9)	17 (40,5)	30 (51,7)	16 (44,4)	32 (53,3)	0,62
Acidente vascular encefálico n (%)	4 (11,4)	0 (0)	6 (15,4)	3 (5,7)	3 (9,7)	5 (8,9)	0,45
Diabetes, n (%)	7 (20,0)	3 (16,7)	10 (25,6)	14 (26,4)	10 (32,3)	10 (17,9)	0,64

Fonte: dados do autor.

10. DISCUSSÃO

As principais conclusões deste estudo de coorte prospectivo, de longo prazo, com 256 pacientes com IC são: 1) quanto menor a PI_{max} , o T6M ou a FEVE, mais desfavorável é o prognóstico, de forma independente; 2) PI_{max} é o preditor de mortalidade de maior acurácia em relação às outras variáveis independentes ou combinadas; e 3) foi, então, observado pela primeira vez que, em pacientes com IC com valores intermediários de força inspiratória (> 45 e ≤ 60 cmH₂O), a adição do desempenho no T6M (maior ou menor que 350m) acrescenta significativa informação prognóstica; no entanto, nos os outros estratos da PI_{max} (≤ 45 cmH₂O ou > 60 cmH₂O), os tempos médios de sobrevivência foram semelhantes independentemente do resultado no T6M.

5.1 PRESSÃO INSPIRATÓRIA MÁXIMA

O valor prognóstico da PI_{max} foi estudado antes (11-13, 39, 40), considerando mortalidade na IC, a associação da força muscular inspiratória com risco de diversos eventos cardiovasculares, valor de medidas seriadas, influência do uso do betabloqueador, associação com pressão de artéria pulmonar

No presente estudo, foi possível confirmar o poder preditor da PI_{max} na IC. No entanto, não foi encontrada correlação com a classe funcional NYHA, como encontraram Meyer et al. (11). Uma possível diferença é que as classes NYHA III e IV foram sub-representadas nesta coorte (29 e 5 pacientes, respectivamente). Além disso, apesar das razões de risco semelhantes entre as observações, a maioria dos nossos pacientes (160 indivíduos = 65%) alcançaram uma PI_{max} até 60 cmH₂O. Esta população, se estratificada conforme os pontos de corte do referido estudo de Meyer et al., ficaria em torno do último quartil (54 cmH₂O), assim, pacientes desta coorte mostram-se comparativamente mais fracos em relação à musculatura inspiratória.

Através da análise da acurácia pela AUC, esta tendência foi mantida. PI_{max} teve o maior poder discriminatório na predição de morte de forma independente. A AUC não sugere aumento da acurácia no modelo quando a PI_{max} é associada ao T6M e/ou FEVE. De fato, espera-se que um modelo multivariado poderia prever melhores resultados, como destacado (11). No entanto, os pacientes desta coorte parecem apresentar uma fraqueza inspiratória mais grave que as outras coortes que abordaram

esta questão, uma vez que a PI_{max} média é menor do que as observações de outros pesquisadores, seja em relação a coorte total ou mesmo quando se considera os subgrupos dos sobreviventes e não-sobreviventes. Por exemplo, a média \pm DP geral da PI_{max} de Frankenstein et al. (12) foi de $82,5 \pm 54,0$ cmH₂O e em Filusch et al. (40) foi de $65,2 \pm 36,7$ cmH₂O; enquanto nos não-sobreviventes foi $64,2 \pm 32,6$ cmH₂O em Meyer et al. (11) e $64,2 \pm 32,6$ cmH₂O em Frankenstein et al. (13). Pode-se sugerir que PI_{max} nos valores mais baixos pode ganhar poder prognóstico como uma variável única.

5.2 TESTE DA CAMINHADA DE SEIS MINUTOS.

Coortes longas com tamanhos de amostras semelhantes (41, 42) ou até mesmo com tempo maior de seguimento e de amostra maior do que esta (43), confirmam o valor prognóstico do T6M. O resultado agrega informação aos relatos iniciais sobre o poder de predição de risco desta avaliação (44, 45), especialmente nos indivíduos com capacidade funcional gravemente prejudicada (15, 46). Neste trabalho, os resultados também mostram T6M como um preditor independente de morte, com uma acurácia levemente melhor do que Ingle et al. (43) para o mesmo ponto de corte de 350m. Uma correlação fraca com FEVE é também descrita (46). No entanto, apesar de seu reconhecimento como uma importante ferramenta clínica, sua validade externa é uma questão questionável, em função de amostras heterogêneas, de contextos clínicos distintos, dos comportamentos diferentes na motivação durante o teste, de diferentes pontos de corte, das variações biológicas (14), dentre outros fatores de confusão.

5.3 FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA EM COMBINAÇÃO COM O TESTE DA CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Apenas 4% da variância do T6M é função da PI_{max} , e vice-versa, e não houve associação com FEVE, semelhante ao relatado por Frankenstein et al. (13) (T6M: $r = 0,29$; IC 95%: $0,22-0,36$; $P < 0,001$; FEVE: $r = 0,01$; IC 95%: $-0,10-0,13$; $P = 0,82$). A correlação sugere que há uma relação linear entre estas duas variáveis, que, clinicamente, poderia ser explicada pela hipótese fisiopatológica na IC, principalmente sobre o acometimento muscular. Quanto menor a PI_{max} , menor seria a distância no T6M, como era a hipótese inicial. Entretanto, apesar desta hipótese ter

sido confirmada, a correlação é muito fraca, ou seja, apenas 4% da variação da distância no T6M se deve a saber o valor da PI_{max} , e vice-versa. Portanto, apesar de estatisticamente significativa, parece que esta associação não seria clinicamente relevante.

Apesar da correlação fraca, foram independentes no que diz respeito à prever o tempo até o óbito, com poder de associação diferentes. O desempenho prognóstico da PI_{max} foi melhor do que o do T6M e FEVE, na regressão multivariada de Cox e em comparações das AUCs. Esta evidência corrobora relatos anteriores (9) que mesmo pacientes com fraqueza muscular inspiratória grave podem ter a capacidade de exercício relativamente preservada e disfunção sistólica ventricular esquerda de grau leve (24, 47, 48).

A fim de sugerir uma aplicação clínica para os resultados deste estudo, uma categorização arbitrária, considerando os pontos de corte de melhor acurácia de PI_{max} e do T6M, mostraram diferenças importantes nos tempos de sobrevivência médios, individualmente e em combinação. A análise de Kaplan-Meier demonstra que, para os pacientes que se encontram nos estratos de maior e menor força muscular inspiratória, a adição do T6M poderia ter sua utilidade questionável em relação à definição de prognóstico. No entanto, naqueles pacientes com uma PI_{max} intermediária, a associação do T6M melhorou significativamente a estratificação de risco em relação à PI_{max} isolada. Este poderia ser o grupo selecionado para mais testes no sentido da definição prognóstica. Esta associação ainda não foi explorada previamente na literatura, até o presente trabalho.

5.4 PERSPECTIVA CLÍNICA

A fraqueza muscular inspiratória é altamente prevalente em pacientes com IC. Sua frequência é estimada em 30% a 50% dos pacientes ambulatoriais (24) e em cerca de 70% dos idosos internados com IC aguda em um pequeno grupo, aferida após a estabilização clínica (25). Uma suposição arbitrária de fraqueza, como PI_{max} abaixo de 70% do previsto (24) pode ter uma sensibilidade aceitável, mas carece de especificidade como um parâmetro de prognóstico. Além disso, do ponto de vista clínico, a força muscular inspiratória pode ser medida facilmente, em uma visita ao consultório com um dispositivo manual, com boa reprodutibilidade, independentemente da capacidade dos pacientes para se exercitar. Assim, a PI_{max} é

capaz de oferecer uma probabilidade prognóstica em tempo real e pode ajudar a selecionar aqueles que precisam de avaliações subsequentes para fins de avaliação de risco. Outra aplicabilidade é poder refinar a prescrição do tratamento não-farmacológico.

A triagem de rotina para fraqueza muscular inspiratória é recomendada na IC (7, 9, 49). Apesar da sua subutilização na prática clínica, o treinamento específico desta musculatura deve ser considerado na abordagem terapêutica, pois há evidência de benefícios sobre a capacidade de exercício, a força muscular inspiratória e a dispneia (7, 50, 51), considerados marcadores prognósticos substitutos. Há particular relevância em pacientes que não estão aptos a participarem de programas convencionais de reabilitação cardíaca ou que estão seriamente descondicionados (52). Assim, o valor absoluto de PI_{max} tem sido consistentemente apontado tanto como um marcador de desfechos duros (mortalidade), quanto um fator de risco modificável pelo treinamento. Por conseguinte, a força muscular inspiratória pode ser considerada - *per se* - um marcador de gravidade da doença, na altamente prevalente síndrome de IC.

A determinação das métricas de desfechos desfavoráveis na insuficiência cardíaca é desafiadora. No entanto, é crucial para um melhor gerenciamento da doença. O uso racional dos recursos, a partir do menos oneroso e menos invasivo é imperativo para a tomada de decisão. Embora não adequadamente enfatizada na literatura, a determinação da pressão inspiratória máxima se encaixa nesse cenário como um poderoso parâmetro prognóstico na IC. É facilmente obtida, com baixo custo de equipamentos, além de ser aplicável em pacientes que não podem se exercitar. Paralelamente, comporta-se como um fator de risco modificável, uma vez que a força inspiratória pode ser melhorada com o treinamento específico.

Pesquisas adicionais são necessárias para definir outras variáveis relacionadas à força muscular inspiratória reduzida, como a frequência de internações ou a qualidade de vida, por exemplo. A sua capacidade para orientar intervenções farmacológica ou invasivas poderia também ser avaliada. Estudos clínicos poderiam abordar se o ganho de força inspiratória através da reabilitação específica para os músculos respiratórios poderia reduzir a mortalidade como um parâmetro direto para esta população.

5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Há várias limitações para este estudo e a generalização deve ser interpretada com cautela. Em primeiro lugar, o tempo foi assumido pragmaticamente a partir da entrada no estudo e não idealmente a partir do momento do diagnóstico, porque este último mostrou-se discrepante em alguns registros.

Em segundo lugar, como em um estudo observacional, não é possível eliminar todos os confundidores residuais. No entanto, houve a tentativa de ajustar o modelo para vários fatores de risco conhecidos associados à mortalidade na IC. Considerou-se o uso de medicamentos como prescritos e não a exata adesão terapêutica, o que pode ter significado um fator de confusão relevante.

Em terceiro lugar, no que diz respeito a variáveis não mensuradas, foi demonstrado por Meyer et al. (11) que o consumo de oxigênio no pico de esforço teve desempenho semelhante à PI_{max} na análise multivariada de Cox, o que não foi objeto deste estudo. Ainda não há descritas comparações da PI_{max} com a medida de eficiência ventilatória VE/VCO_2 *slope*.

Em quarto lugar, é fato que as intervenções contínuas não foram aferidas, que é limitação do próprio desenho do estudo. Muitos fatores de confusão, como a mudança de estilo de vida, os ajustes de tratamento farmacológico, cirurgia ou implante de dispositivos de suporte e flutuação do estado clínico são certamente questões com relação potencial ao tempo até o desfecho de interesse. Foi descrito que as variações absolutas ou relativas da PI_{max} , medidas em visitas de acompanhamento (separadas por $6,4 \pm 1,4$ meses), sem qualquer intervenção de condicionamento para os músculos respiratórios, não foram capazes de prever a mortalidade global para pacientes com IC estável no período de um ano. Variações da PI_{max} em períodos de tempo mais longos não foram ainda estudadas.

Finalmente, esta é uma coorte de vida real, e podem ocorrer algumas variações nas coletas de dados a partir dos diferentes centros. Além disso, persistiram os dados faltantes após verificação realizada nos registros dos pacientes em prontuários de papel, que pode, por outro lado, aumentar a validade externa no estudo.

6. CONCLUSÕES

Os resultados agregam evidência ao conceito de que a PI_{max} é um marcador prognóstico superior ao T6M ou à FEVE em pacientes com IC em acompanhamento de longo prazo.

Além disso, somente nos pacientes com valores de força muscular inspiratória ($PI_{max} >45$ e ≤ 60 cmH₂O), a combinação com o T6M fortalece a estratificação de risco, e esta é uma observação relatada pela primeira vez na literatura. Este dado pode promover um novo prisma para estratificação de risco utilizando uma tecnologia combinada relativamente nova e de baixo custo em pacientes com IC.

Embora ainda subutilizada na prática clínica, a PI_{max} em si, poderia ser considerada um marcador de gravidade nesta população. A avaliação de rotina da força muscular inspiratória deve ser encorajada, pois consiste em um valioso parâmetro prognóstico e um fator de risco modificável na condução de pacientes com insuficiência cardíaca.

7. REFERÊNCIAS

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-e327.
2. Rostagno C. Six-minute walk test: independent prognostic marker? *Heart*. 2010;96(2):97-8.
3. Patarroyo-Aponte M, Colvin-Adams M. Evaluation of patients with heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):47-62.
4. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Pina IL, et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):780-9.
5. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74.
6. Kaminsky LA, Tuttle MS. Functional assessment of heart failure patients. *Heart Fail Clin*. 2015;11(1):29-36.
7. 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 Phys Med Rehabil*. 2014;95(7):1398-407.
8. Coats AJ. The "muscle hypothesis" of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28(11):2255-62.
9. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(2):95-101.
10. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, Myers J, Cipriano G, Chiappa G, et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(2):161-77.
11. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kubler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-8.
12. Frankenstein L, Meyer FJ, Sigg C, Nelles M, Schellberg D, Remppis A, et al. Is serial determination of inspiratory muscle strength a useful prognostic marker in chronic heart failure? *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2008;15(2):156-61.

13. Frankenstein L, Nelles M, Meyer FJ, Sigg C, Schellberg D, Remppis BA, et al. Validity, prognostic value and optimal cutoff of respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure changes with beta-blocker treatment. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab.* 2009;16(4):424-9.
14. Tager T, Hanholz W, Cebola R, Frohlich H, Franke J, Doesch A, et al. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):94-8.
15. Adsett J, Mullins R, Hwang R, Hogden A, Gibson E, Houlihan K, et al. Repeat six-minute walk tests in patients with chronic heart failure: are they clinically necessary? *Eur J Cardiovasc Prev Rehab.* 2011;18(4):601-6.
16. Goldberg LR, Jessup M. A Time to be Born and a Time to Die. *Circulation.* 2007;116(4):360-2.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016 May 20. pii: ehw128. [Epub ahead of print].
18. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29-322.
19. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LFP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104:433-42.
20. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Butler J. Epidemiology of Heart Failure. In: Mann DL, Felker GM, editors. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease: Elsevier; 2015. p. 273-81.*
21. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail Rev.* 2016:1-17. [Epub ahead of print].
22. Schulze PC, Toth MJ. Alterations in Skeletal Muscle in Heart Failure. In: Mann DL, Felker GM, editors. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease: Elsevier; 2015. p. 242-53.*
23. Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT, Rocha RD. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest.* 1990;98(5):1091-4.
24. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):757-63.
25. Verissimo P, Casalasco TJ, Gonçalves LH, Yang AS, Eid RC, Timenetsky KT. High prevalence of respiratory muscle weakness in hospitalized acute heart failure elderly patients. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118218.

26. Meyer FJ, Zugck C, Haass M, Otterspool L, Strasser RH, Kubler W, et al. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2000;95(4):333-42.
27. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de sobrevida: teoria e aplicações em saúde*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005. 396 p.
28. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(3):579-94.
29. Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia explicada: Análise de Sobrevivência. *Acta Urologica*. 2009;26(4):33-8.
30. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;317(7172):1572.
31. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CC, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(3):331-6.
32. Dawson B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. Fourth ed. New York: Lange Medical Books / McGraw-Hill; 2004. 416 p.
33. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7447):1073.
34. Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med*. 2011;30(10):1105-17.
35. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
36. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-27.
37. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003;123(2):387-98.
38. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
39. van der Palen J, Rea TD, Manolio TA, Lumley T, Newman AB, Tracy RP, et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax*. 2004;59(12):1063-7.

40. Filusch A, Ewert R, Altesellmeier M, Zugck C, Hetzer R, Borst MM, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure--the role of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2011;150(2):182-85.
41. Wegrzynowska-Teodorczyk K, Rudzinska E, Lazorczyk M, Nowakowska K, Banasiak W, Ponikowski P, et al. Distance covered during a six-minute walk test predicts long-term cardiovascular mortality and hospitalisation rates in men with systolic heart failure: an observational study. *J Physiother.* 2013;59(3):177-87.
42. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(3):247-52.
43. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. *Biomed Res Int.* 2014;2014:505969.
44. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest.* 1996;110(2):325-32.
45. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Med Assoc.* 1993;270(14):1702-7.
46. Zielinska D, Bellwon J, Rynkiewicz A, Elkady MA. Prognostic Value of the Six-Minute Walk Test in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Literature Review. *Rehab Res Pract.* 2013;2013:965494.
47. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(17):1663-71.
48. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Viecili PR, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J.* 2009;158(5):768 e1-7.
49. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):347-57.
50. Plentz RD, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Ferreira JB, Dal Lago P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):762-71.

51. Lin SJ, McElfresh J, Hall B, Bloom R, Farrell K. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2012;23(3):29-36.
52. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1502-7.

ANEXOS

ANEXO A – Manuscrito submetido ao *Journal of the American College of Cardiology* - Qualis Capes 2014 (Medicina) A1; Fator de impacto (2015) 17.759

Anexo A.1 – Carta de Apresentação (*Cover Letter*)

May 12th, 2016.

Valentin Fuster, MD, PhD

Editor in-Chief

Journal of the American College of Cardiology

Re: Inspiratory muscle strength and six-minutes walk distance test in heart failure patients: prognostic utility in a 10 years cohort.

Dear Dr. Fuster,

Hereby you will find a copy of the manuscript entitled “**Inspiratory muscle strength and six-minutes walk distance test in heart failure patients: prognostic utility in a 10 years cohort**” which we are submitting to publication in the Journal of the American College of Cardiology, as an original clinical study.

Our analysis shows that maximal inspiratory pressure (PI_{max}) outperforms six-minute walk distance test (6MWD) and left ventricle ejection fraction (LVEF) as mortality predictors in heart failure. Besides, the associative effect of PI_{max} and 6MWD was studied for the first time, on risk stratification in this population. We found that only in patients who achieved an intermediate PI_{max} (>45 and ≤ 60 cmH₂O) a further 6MWD performance could significantly improve survival probability assessment. We reinforce PI_{max} as a clinically important independent prognostic parameter in heart failure.

We believe that this information will interest your readers because it adds evidence to PI_{max} as a heart failure severity marker, an easily obtained prognostic parameter and a modifiable risk factor, as shown in this distinguished periodic before (1,2).

We declare that all of the authors collaborated with substantial contributions to the conception or design of the research, or to the analysis and interpretation of data, or to writing or revising critically the manuscript.

We could suggest **potential reviewers**:

- 1 Franz Joachim Meyer, MD - University of Heidelberg, Germany
- 2 Lutz Frankenstein, MD - University of Heidelberg, Germany
- 3 Jean-Paul Schmid, MD - Bern University Hospital, Switzerland.

Sincerely yours,

Gerson Cipriano Jr, PT, MSc, PhD
Professor and Coordinator
PhD Health and Technologies in Health Sciences Program
University of Brasilia
Adress: Centro Metropolitano, Conjunto A – Lote 01
Ceilândia, Brasília, DF, Brazil
ZIP CODE: 72220-900
Phone/Fax: +55 61 3376 0252
E-mail: cipriano@unb.br

1. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1663-71.
2. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:757-63.

Anexo A.2 – Comprovação de recebimento pela revista



Sergio Ramalho <shrramalho@gmail.com>

Fwd: JACC051416-2036, New Manuscript Received

1 mensagem

Gerson Jr. Cipriano <ciprianeft@gmail.com>
 Para: Sergio Ramalho <shrramalho@gmail.com>

Gerson Cipriano Jr., PT, MSc, PhD.

Professor Adjunto - Fisioterapia - Universidade de Brasília - UnB
 UnB Adjunct Professor - Physical Therapy - University of Brasília - UnB
 Coordenador / Coordinator
 Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde
 Sciences and Technology in Health PhD Program
<http://lattes.cnpq.br/3387305180640853>
 Phone: +55 (61) 3376-0252 / Mobile: +55 (61) 8190-7111

Início da mensagem encaminhada:

De: jaccsd@acc.org
Assunto: JACC051416-2036, New Manuscript Received
Data: 16 de maio de 2016 10:25:21 BRT
Para: cipriano@unb.br
Cc: ciprianeft@gmail.com
Responder A: jaccsd@acc.org

RE: "Inspiratory muscle strength and six-minutes walk distance test in heart failure patients: prognostic utility in a 10-year follow-up" by Sergio Henrique Rodolpho Ramalho, Gerson Cipriano Jr, Paulo José Cardoso Vieira, Eduardo Nakano, Eliane Winkelmann, Carine Callegaro, and Gaspar Chiappa

Dear Prof. Cipriano Jr:

On May 16, 2016, I received the above referenced manuscript.

The assigned number for the manuscript is JACC051416-2036. (This number will be useful throughout the review process for tracking purposes.)

To check the status of this submission, click on the URL link below. (Scroll to the bottom of the page, then select "Check Status" under the Manuscript Tasks heading.)

<http://www.jaccsubmit.org/cgi-bin/main.plex>

Manuscripts submitted to JACC are considered with the understanding that they are unpublished and are submitted exclusively to JACC, and that all authors have read and approved the contents and have disclosed any conflicts of interest.

****Please make sure that all email addresses for contributing authors are current and correct. Should your paper be accepted, we will use these email addresses to collect electronic conflict of interest forms. We do not want to delay publication because a form could not reach an author.****

Thank you for the opportunity to review your work.

Sincerely,

Valentin Fuster, M.D., Ph.D.
 Editor-in-Chief
 Journal of the American College of Cardiology
 JACC Editorial Office

Inspiratory muscle strength and six-minutes walk distance test in heart failure patients: prognostic utility in a 10 years cohort

Sergio Henrique R. Ramalho, MD, MBA^{a,b}, Gerson Cipriano Jr, PT, PhD^a, Paulo José Cardoso Vieira, PT, ScD^c, Eduardo Yoshio Nakano, PhD^c, Eliane R. Winkelmann, PT, ScD^c, Carine C. Callegaro, PT, ScD^g, Gaspar R. Chiappa, PT, ScD^a.

Affiliations:

^a Health and Technologies in Health Sciences Program, University of Brasilia, Brazil.

^b Sarah Network of Rehabilitation Hospitals, Brasilia, Brazil.

^c Intensive Care Unit of the Hospital Cristo Redentor, Conceição Hospital Group, Porto Alegre, Brazil.

^d Department of Statistics, University of Brasilia, Brazil.

^e Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul-UNIJUI, Ijuí, Brazil.

^gLaboratory of Physiology, Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ), Cruz Alta, RS, Brazil.

Authors' e-mail addresses:

Sergio H. R. Ramalho: shrramalho@gmail.com

Gerson Cipriano Jr: cipriano@unb.br

Paulo J. C. Vieira: pjcv28@yahoo.com.br

Eduardo Y. Nakano: nakano@unb.br

Eliane R. Winkelmann: elianew@unijui.edu.br

Carine C. Callegaro: ccallegaro84@gmail.com

Gaspar R. Chiappa: gaspar.chiappa@gmail.com

Running title: Inspiratory muscle strength in heart failure prognosis

Word count, manuscript: 4388

World count, abstract: 296

This study was supported by grants from CNPq and CAPES.

Conflict of interest statement: none of the authors have any potential conflict of interest related to the contents of this paper.

Address for correspondence:

Gerson Cipriano Jr, PT, MSc, PhD (cipriano@unb.br)

Professor and Coordinator - Health and Technologies in Health Sciences Program

University of Brasilia

Adress: Centro Metropolitano, Conjunto A – Lote 01. Ceilândia, Brasília, DF, Brazil

ZIP CODE: 72220-900 / Phone/Fax: +55 61 3376 0252

ABSTRACT

Background: Gold standard cardiopulmonary exercise test is unavailable in all settings for heart failure (HF) prognostic assessment. Maximal inspiratory pressure (PI_{max}) and 6-minute walk distance test (6MWD) are less restrictive and more feasible alternatives. Their combined value in mortality prediction was not yet established.

Objectives: To evaluate PI_{max} ability as a mortality predictor in HF and whether its combination with 6MWD could improve risk stratification.

Methods: Multicentric prospective cohort. 256 consecutive patients (50% woman, 57.4 ± 10.4 years) with low (<50%) ejection fraction (LVEF) HF ($31.8 \pm 8.6\%$) were followed up to 10 years. Clinical status, PI_{max} and 6MWD were obtained at baseline. The end point was all cause mortality.

Results: Mean PI_{max} was 55.9 ± 13.7 cmH₂O and 6MWD 372 ± 117.9 m. During follow up of 41.5 ± 28.7 months, 110 subjects died. In multivariate Cox regression [*expressed as* HR (95%CI)], PI_{max} [0.945 (0.927-0.963)], 6MWD [0.994 (0.991-0.996)] and LVEF [0.944 (0.918-0.971)] were independent mortality predictors ($p < 0.01$). PI_{max} area under ROC curve (AUC) was more accurate mortality predictor (0.84 ± 0.03 , $p < 0.0001$) than 6MWD (0.74 ± 0.03 , $p < 0.0001$) or LVEF (0.57 ± 0.04 , $p = 0.06$). Neither possible combination added improvements compared to PI_{max} AUC. In Kaplan-Meier analysis, overall mean survival time (MST) was 68.8 ± 3.3 months. For $PI_{max} \leq 45$ cmH₂O or > 60 cmH₂O, MST was 37.3 ± 3.3 months and 100.6 ± 5.3 months, respectively, and 6MWD did not change risk stratification. For $PI_{max} > 45$ and ≤ 60 cmH₂O MST was

69.1 ± 5.2months. Here, addition of 6MWD decreased MST to 46.6 ± 6.2months (p=0.007) if patient reached up to 350m and increased to 89.0 ± 6.7months (p=0.021) if walked longer.

Conclusion: Considering a low-technology unprecedented approach, only in intermediate PI_{max} values, addition of 6MWD empowers risk stratification. We reinforce the concept that PI_{max} could be considered a severity marker itself in HF, prognostically superior to 6MWD or to LVEF.

Key Words: survival, risk stratification, accuracy, inspiratory strength, submaximal exercise test, low ejection fraction.

Abbreviations and Acronyms

HF	= heart failure
PI_{max}	= maximal inspiratory pressure
6MWD	= six minutes walk distance test
LVEF	= left ventricle ejection fraction
NYHA	= New York Heart Association
ACE	= angiotensin-converting enzyme
ARB	= angiotensin receptor blocker
ROC	= receiver operating characteristic curve
AUC	= areas under the ROC curve
IMW	= inspiratory muscle weakness

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a highly prevalent syndrome that results from the course of various heart diseases. Routine search for unfavorable outcome markers permits risk stratification and assesses survival probability. (1). Functional evaluation has been demonstrated to be more sensitive than hemodynamic and echocardiographic indexes in the prognostic evaluation of HF from different etiologies (2,3). Cardiopulmonary exercise test is the gold standard functional capacity evaluation. Key variables, such as peak oxygen uptake and ventilatory efficiency equivalent (minute ventilation/carbon dioxide production slope), have consistently demonstrated relevance on mortality prediction (4,5).

Unfortunately cardiopulmonary exercise test is not available in all settings. Even so, metrics of exercise performance allow therapeutic guidance and adjustments through risk assessment (6). Exercise limitation in HF is multifactorial, not uniquely as a consequence of a failing heart but also a coextended neurovascular and muscular involvement, including that of the respiratory muscles (7). Inspiratory muscle weakness (IMW) may have meaningful implications for exercise capacity and quality of life (8). Moreover, some HF patients are not able to perform an exercise evaluation and therefore may have a misjudgment of risk. In such scenarios, clinicians should resort to alternative methods, other than cardiopulmonary exercise test, to assess functional capacity and risk estimation.

Respiratory muscle dysfunction has been described as a part of the pathophysiological multisystem involvement triggered by left ventricular impairment (9). In this sense, IMW is associated to dyspnea, exercise intolerance and poor functional status in HF (10). Despite relatively limited scientific literature, maximal inspiratory pressure (PI_{max}) - the most common measure of inspiratory muscle strength – has been related

to the disease severity and it is an independent prognostic indicator in chronic HF (11-13). Furthermore, a clinical advantage is that it can be measured in HF patients who are not able to exercise (10).

Another widely adopted tool is the six-minutes walk distance test (6MWD). It is non-invasive, easy-to-perform and inexpensive functional capacity test that reproduces daily life activities, specially relevant in elderly and those with more severe disease (2). 6MWD provides prognostic information for HF patients from different etiologies, such as future likelihood of adverse events (cardiac decompensation or death) (14). However, factors like age, gender, cognition, comorbidities and motivation may influence total distance and result in variable cutpoints (15).

To the best of our knowledge, the power of the association of 6MWD and PI_{max} was not previously established in HF for risk stratification. So far, it was not yet described if their combination improves mortality prediction or even if there is an accuracy improvement in risk assessment. Our hypothesis was that PI_{max} and 6MWD could add more value to mortality prediction as combined variables than isolated, particularly in a clinical background where a CPX may not be available. We expected that HF patients who walk shorter distances and present a low PI_{max} would have the worst outcome.

Therefore, we conducted this study to analyze the value of PI_{max} on long term mortality assessment in HF patients, independently of established prognosis predictors; and whether the combination of PI_{max} with 6MWD or other clinical variables could improve risk stratification in that population.

METHODS

Patients and Design. We conducted a prospective cohort study, recruiting a total of 256 consecutive patients between January 2001 and December 2009. They were referred to the Heart Failure and Transplant Clinic at three tertiary care university hospitals in Brazil. The local ethics committee approved the study and all subjects signed an informed consent form.

All evaluations were undertaken on outpatient basis and data are part of standard care. The inclusion criteria consisted in adult patients (age ≥ 18 years) with HF from any etiology and left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 50\%$, verified by two-dimensional Doppler echocardiography (Simpson's method), diagnosed according to international guidelines (16). All subjects were on stable pharmacologic treatment before inclusion.

Patients already engaged on cardiac rehabilitation programs, or with previous diagnosis of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure on dialysis or other severe illnesses with reduced life-expectancy (in particular acquired immunodeficiency syndrome or cancer), those unable to walk without assistance or were unable to exercise because of noncardiac limitations were excluded.

At baseline, patients underwent a comprehensive cardiology consult, where a clinical history, physical examination, electrocardiogram, laboratory tests and assessment of echocardiography data were evaluated and recorded. Demographical, clinical and routine laboratory data were collected as needed following standard care protocol. Based upon clinical condition and functional status, patients returned for follow-up every 3, 6 or 12 months in the outpatient clinic at each institution.

The outcome of interest was overall mortality. Vital status was evaluated directly from patients or their relatives, on hospital visits, from hospital electronic records, by

telephone contact or assessing yearly a local state death certificate database. Death was the only predetermined event and the participants who survived were followed up for at most ten years.

Six minutes Walk Distance Test. Patients performed a 6MWD test at baseline, to assess submaximal exercise capacity, according to established American Thoracic Society Guidelines (17). Patients rested in sitting position for 10 minutes upon start line, while a trained professional explained the test. Afterwards, without warm-up, they were instructed to walk as fast and as long as possible, in a 30 meters obstacle-free corridor, limited by cones determining turnaround points. They were allowed to reduce speed or stop for breath taking if necessary. Standardized verbal encouragement was given to patients every minute during the test. After 6 min, patients were instructed to stop and the total distance covered was measured rounding to the nearest meter.

Inspiratory Muscle Strength. Inspiratory muscle function test was performed using a digital pressure transducer (MVD-500 V.1.1 Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil), connected to a system with two unidirectional valves (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, Illinois) as described elsewhere (18). Maximal static inspiratory pressure (PI_{max}) was determined in deep inspiration from the residual volume against an occluded airway with a minor air leak (2 mm). The highest pressure of six measurements was used for analysis. Predicted values were corrected for age, gender, and weight (19) to identify inspiratory muscle weakness.

Statistical analysis. Data was reported as mean \pm standard deviation or absolute numbers and percentages as applied. The Spearman rank correlation coefficient was used to verify colinearity. Univariate Cox regression analysis was used to determine variables that could influence the risk of death. Multivariate Cox regression analysis (forward stepwise method) was used to estimate the relationship and added value of main independent variables in overall mortality. Covariate variables included in the analysis corresponds to the main confounders of the association of interest: PI_{max} , 6MWD, LVEF, New York Heart Association (NYHA) classes I and II, use of ACE inhibitors or ARB, use of betablockers, presence of ischemic etiology, age, presence of devices, creatinine serum concentration and presence of atrial fibrillation. Hazard ratios were used to determine the prognostic value for a given independent continuous variable on time to death. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed for the independent and combined predictors to estimate their accuracy for mortality probability. Hanley & McNeil test was used to test differences between the Areas Under the Curves (AUC). A Kaplan Meier analysis was subsequently performed with the determined values, from the date of entry at the clinic until the last registry of follow-up or death. Time to death is expressed as mean \pm standard error with respective confidence interval and compared by the long rank statistics. IBM-SPSS version 20 for Mac and Microsoft Excel 2010 were used for analysis.

RESULTS

Baseline characteristics. Table 1 shows overall baseline characteristics. From 256 patients, half were men, aged 57.4 ± 10.4 years. LVEF ranged from 10% to 49%, and averaged $31.8 \pm 8.6\%$. Ischemic etiology was the most frequent, followed by idiopathic cause (57 patients). None of the patients were selected for transplantation

during follow up. At admission, the majority of the patients presented NYHA functional classes I or II. More than 70% of subjects used angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta-blockers. Eight five patients (33.2%) achieved more than 70% of predicted PI_{max} based on age, gender, and weight. Survivors achieved 62.5 ± 10.9 cmH₂O and non-survivors 46.9 ± 10.9 cmH₂O of PI_{max} . Regarding 6MWT distance, 139 patients (55.6%) performed more than 350 meters. Total time of follow up ranged from 13 days to 123 months after study entry, with a mean of 41.5 ± 28.7 months, when there was 110 deaths (44.7%).

Clinical correlation. A weak correlation was found between PI_{max} and 6MWD ($r = 0.198$, $p = 0.001$) and use of ACEi/ARB ($r = 0.179$, $p = 0.006$). No correlation was found between PI_{max} and LVEF ($r = 0.016$, $p = 0.798$) or NYHA ($r = -0.069$, $p = 0.326$), or any other variable. No correlation was found between 6MWD and any other variable as well.

Univariate and Multivariate Cox Analysis. With univariate Cox regression analysis, significant mortality predictors were: PI_{max} , 6MWT, LVEF and use of ACEi/ARB (Table 2). Even after adjustment for all those confounders, hazard ratios (HR) of the 3 main variables (PI_{max} , 6MWT, LVEF) remained practically unchanged in multivariate Cox analysis. Use of ACEi/ARB was not an independent prognostic indicator after adjustment (Table 2) and none of the others revealed to be as well. When PI_{max} was adjusted only to 6MWT and LVEF, no improvement in prediction value was observed [PI_{max} : $X^2=43.31$, HR=0.944 (0.928-0.960), $p<0.001$; 6MWT: $X^2=27.86$, HR=0.994 (0.992-0.996), $p<0.001$; LVEF: $X^2=17.41$, HR=0.949 (0,927-0,973), $p<0.001$].

Table 3 shows area under the ROC curve (AUC) analysis of the independent predictors of death, revealed in multivariate Cox regression (PI_{max} , 6MWD, LVEF). AUC was greater for PI_{max} followed by 6MWD. LVEF showed lack of accuracy in mortality prediction. PI_{max} revealed to be more accurate in comparison to the other independent variables. Composite AUC showed no significant improvement in accuracy for mortality prediction than did PI_{max} isolated.

Higher thresholds revealed lower sensitivity and higher specificity values. Most accurate cutoffs for PI_{max} was 55cmH₂O (sensitivity 78% and specificity 74%) and for 6MWD, 350m (sensitivity 69% and specificity 72%).

Survival analysis. Figures 1 and 2 illustrate Kaplan-Meier survival curves for the two main variables. Overall, there were 146 censors and 110 deaths and estimated mean \pm SE survival time was 68.8 ± 3.3 months. We arbitrarily divided PI_{max} in 3 subgroups: ≤ 45 cmH₂O, >45 and ≤ 60 cmH₂O and > 60 cmH₂O. At 24 and 72 months, the Lowest PI_{max} subgroups showed an estimate cumulative survival of 63% and 11% respectively. Intermediate subgroups showed 82% and 46% of cumulative survival for the same periods and in higher subgroups, proportions were 94% and 73%. Mean survival times were almost threefold higher in the highest subgroups and twice higher in the intermediate subgroups than it was in the lowest stratum (Figure 1 and Table 4). Curves for 6MWD was analysed upon the best cutoff value: ≤ 350 m and > 350 m. For those who achieved up to 350 m, estimated cumulative survival for 24 and 72 months were 68% and 25% respectively. While those who walked more than 350 m, estimates were 95% and 68% for the same periods (Figure 2 and Table 4).

In order to explore the additive effect of both variables in stratification ability, we tested the combination of 6MWD within each PI_{max} subgroup (Central Illustration and

Table 4). In the lowest or in the highest PI_{max} subgroups, log-rank tests showed that PI_{max} performed independently, once there was no significant difference in mean survival time after adding them the categorized 6MWD (Central Illustration A and B). Nevertheless, when patients presented intermediate PI_{max} , those who achieved up to 350 m, are under higher risk with a significantly lower mean survival time (Central Illustration C). Longer distance also added prognostic value to this subgroup, as mean survival time is significantly higher with combination (Table 4). Intermediate PI_{max} and shorter distance stratum exhibited cumulative survivals in 24 and in 72 months of 67% and 22%. Whereas, in intermediate PI_{max} plus longer walked distance stratum, the cumulative survivals for the same periods were 94% and 74%.

DISCUSSION

The main findings of this prospective long term cohort study with 256 HF patients are: 1) the lower PI_{max} , 6MWD or LVEF, the worst is the prognosis, independently of statistical adjustments; 2) PI_{max} is the most accurate mortality predictor compared to others independent or combined variables; and 3) we report for the first time that, in HF patients with intermediate values of inspiratory strength (>45 and ≤ 60 cmH₂O), the addition of 6MWD performance (longer or shorter than 350m) adds significant prognostic information; however, within the others PI_{max} strata (≤ 45 cmH₂O or >60 cmH₂O), mean survival times were similar, whichever 6MWD result.

Maximal Inspiratory Pressure. Prognostic value of PI_{max} has been studied before (11-13,20,21). In the present study, we could confirm PI_{max} prediction power in HF. However, we found no correlation with NYHA class, as did Meyer et al. (11). One possible difference is that NYHA classes III and IV were underrepresented in our

cohort (29 and 5 patients respectively). Besides, in spite of similar hazard ratios between observations, most of our patients (160 individuals = 65%) achieved a PI_{max} up to 60 cmH₂O. This population, stratified through Meyer et al. study cutpoints, would be around the lowest quartile (54 cmH₂O), thus, patients in our cohort show inspiratory muscles comparatively weaker.

Accuracy analysis from AUC sustained those findings. PI_{max} shows best mortality prediction accuracy independently. AUC gathered no improvement when associated to 6MWD and/or LVEF. Indeed it is expected that a multivariable model could predict better outcomes, as highlighted (11). Nevertheless, our data appear to represent a more severe inspiratory weakness, since mean PI_{max} is lower than other researchers observations, in either overall cohort or even within survivors or non-survivors subgroups. For instance, mean \pm SD PI_{max} overall in Frankenstein et al. (12) was 82.5 ± 54.0 cmH₂O and in Filusch et al. (21) was 65.2 ± 36.7 cmH₂O; while within non-survivors it was 64.2 ± 32.6 cmH₂O in Meyer et al. (11) and 64.2 ± 32.6 cmH₂O in Frankenstein (13). We could suggest that PI_{max} in lowest stratum may gain strength as a single prognostic variable.

Six-minute Walk Distance Test. Long cohorts with similar sample sizes (22,23) or with even longer follow up and larger sample than ours (24), confirm prognostic value of 6MWD. It adds information to initial reports of the risk prediction power of this evaluation (25,26), notably in those individuals with severely impaired functional capacity (15,27). Our results also show 6MWD as an independent mortality predictor, with a slightly better accuracy for the same cutpoint of 350m than did Ingle et al. (24). A weakly correlation with LVEF is also described (27). However, despite its recognition as a clinical tool, external validity is an issue of debate because of

heterogeneous samples, clinical context, staff behavior in motivation, different cutpoints, biologic variations (14) and other confounders.

Inspiratory muscle strength and combined to Six-minute Walk Distance. Only 4% of 6MWD variance accounted for PI_{max} and there was no association with LVEF, similar to Frankenstein et al. (13) (6MWT: $r = 0.29$; 95% CI: 0.22–0.36; $P < 0.001$; LVEF: $r = 0.01$; 95% CI: -0.10–0.13; $P=0.82$). Prognostic performance of PI_{max} was better than 6MWD and LVEF, in multivariate Cox analysis and in AUC comparisons. We can support previous reports (8) that even patients with severe inspiratory muscle weakness (IMW) may have relatively preserved exercise capacity and only mild left ventricular systolic dysfunction (18,28,29).

In order to suggest a clinical application to our findings, an arbitrary categorization of PI_{max} and 6MWD showed important differences in mean survival times, individually and in combination. Kaplan-Meier analysis shows that in the weakest and in the strongest inspiratory pressure strata, addition of 6MWD could be of questionable utility concerning prognostication. Therefore, only in patients with an intermediate PI_{max} , 6MWD significantly enhanced risk stratification than did PI_{max} alone. This could be the group selected to further testing towards prognostic definition. To our knowledge, this finding was not explored before.

Clinical Perspective. IMW is highly prevalent in HF patients, estimated in 30% to 50% in outpatient clinic (18) and around 70% from elderly admitted with acute HF in a small cohort, measured after stabilization (30). An arbitrary assumption of weakness as PI_{max} below 70% of predicted (18) may have an acceptable sensitivity but lacks specificity as a prognostic parameter. Moreover, from a clinical standpoint,

inspiratory muscle strength can be measured easily, in an office visit with a handheld device, independently of patients' ability to exercise, with good reproducibility. Hence, PI_{max} can offer a prognostic probability in real time and may help to select those who need further testing for risk assessment purposes. It also might refine non-pharmacologic treatment prescription.

Routine screening for IMW is recommended in HF (7,8,31). In spite of its underuse in clinical practice, specific training should be considered in therapeutic approaches, because of its benefits on exercise capacity, inspiratory muscle strength, dyspnea (7,32,33) as surrogate prognostic markers, particularly in those who cannot engage in conventional exercise training programs or who are severely deconditioned (34). Thus, absolute value of PI_{max} has been consistently pointed as an outcome marker and a modifiable risk factor, therefore inspiratory strength could be considered a marker of disease severity itself in the highly prevalent HF syndrome.

Study Limitations. There are several limitations to the present study and generalization should be interpreted cautiously. First, time was assumed pragmatically from study entry and not ideally from the time of diagnosis, because the latter showed some discrepancy from patient's reports. Second, as an observational study, we were not able to eliminate all residual confounding. However we adjusted for many known risk factors associated to mortality in HF. We considered the medication use as prescribed and not the exact adherence, what could have been an important confounder. Third, on accounting for unmeasured variables, it has been shown that peak oxygen uptake performed similarly to PI_{max} on multivariate Cox analysis (11), what was not determined in our study. No comparisons of PI_{max} with VE/VCO₂ slope have been done so far. Fourth, we are aware that continued exposure was not

measured. Many confounders like lifestyle change, pharmacologic treatment adjustments, surgery or implant of electrical devices and fluctuation on clinical status are certainly matters of concern. It has been described (12) that PI_{max} measured on follow up visits (6.4 ± 1.4 apart), without any intervention to respiratory muscles, neither the absolute nor the relative changes of PI_{max} predict the 1-year or overall mortality in stable HF. Longer periods changes over time has not been studied yet for PI_{max} . Finally, this is a real life cohort, and some variations may occur in measurements from different centers. Also, existing missing data persisted after searching in patients` registries done in paper physical records.

CONCLUSION

Our results support the concept that the PI_{max} is prognostically superior to 6MWD or LVEF in HF patients in long term follow up. Additionally, only when PI_{max} exhibits intermediate values (> 45 and ≤ 60 cmH₂O), combination to 6MWD empowers risk stratification, and this, to our knowledge, is an observation reported for the first time. Although unduly emphasized, it could be considered a severity marker itself in this population. Routine evaluation of inspiratory muscle strength is advisable, consisting of a valuable prognostic parameter and a modifiable risk factor.

ACKNOWLEDGMENT

We are thankful to Jorge Pinto Ribeiro, MD, ScD (*in memmori*) from the Heart Failure Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, for their support during the development of this study.

PERSPECTIVES

CLINICAL COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE

Determination of poor outcome metrics in heart failure (HF) can be challenging. However it is crucial to a better disease management. Rational use of resources, beginning from less expensive and less invasive is imperative. Although not overly emphasized, maximal inspiratory pressure fits in that scenario as a powerful prognostic parameter in HF, easily obtained with inexpensive apparatus, including those patients who cannot exercise. Additionally, works as a modifiable risk factor, once it can be improved with specific training.

TRANSLATIONAL OUTLOOK

Additional research is needed to define other outcomes related to low inspiratory muscle strength, as hospitalization or quality of life for instance. Its ability to guide pharmacologic or invasive interventions could be also assessed. Prospective trials should address whether inspiratory strength gain through specific training of respiratory muscles can reduce mortality as a direct parameter.

REFERENCES

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-e327.
2. Rostagno C. Six-minute walk test: independent prognostic marker? *Heart* 2010;96:97-8.
3. Patarroyo-Aponte M, Colvin-Adams M. Evaluation of patients with heart failure. *Cardiol Clin* 2014;32:47-62.
4. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE et al. Variables measured during cardiopulmonary exercise testing as predictors of mortality in chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:780-9.
5. Guazzi M, Adams V, Conraads V et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012;126:2261-74.
6. Kaminsky LA, Tuttle MS. Functional assessment of heart failure patients. *Heart Fail Clin* 2015;11:29-36.
7. 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 Phys Med Rehab* 2014;95:1398-407.
8. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:95-101.

9. Coats AJ. The "muscle hypothesis" of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:2255-62.
10. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:161-77.
11. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001;103:2153-8.
12. Frankenstein L, Meyer FJ, Sigg C et al. Is serial determination of inspiratory muscle strength a useful prognostic marker in chronic heart failure? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:156-61.
13. Frankenstein L, Nelles M, Meyer FJ et al. Validity, prognostic value and optimal cutoff of respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure changes with beta-blocker treatment. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:424-9.
14. Tager T, Hanholz W, Cebola R et al. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:94-8.
15. Adsett J, Mullins R, Hwang R et al. Repeat six-minute walk tests in patients with chronic heart failure: are they clinically necessary? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:601-6.
16. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD 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 Heart J* 2012;33:1787-847.
17. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;166:111-7.
 18. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:757-63.
 19. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:719-27.
 20. van der Palen J, Rea TD, Manolio TA et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax* 2004;59:1063-7.
 21. Filusch A, Ewert R, Altesellmeier M et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure--the role of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2011;150:182-85.
 22. Wegrzynowska-Teodorczyk K, Rudzinska E, Lazorczyk M et al. Distance covered during a six-minute walk test predicts long-term cardiovascular mortality and hospitalisation rates in men with systolic heart failure: an observational study. *J Physiother* 2013;59:177-87.
 23. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail* 2003;5:247-52.
 24. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. *Biomed Res Int* 2014; 505969.

25. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996;110:325-32.
26. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;270:1702-7.
27. Zielinska D, Bellwon J, Rynkiewicz A, Elkady MA. Prognostic Value of the Six-Minute Walk Test in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Literature Review. *Rehabil Res Pract* 2013; 965494.
28. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1663-71.
29. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Vecili PR, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J* 2009;158:768 e1-7.
30. Verissimo P, Casalasso TJ, Gonçalves LH, Yang AS, Eid RC, Timenetsky KT. High prevalence of respiratory muscle weakness in hospitalized acute heart failure elderly patients. *PLoS One* 2015;10:e0118218.
31. Piepoli MF, Conraads V, Corra U et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347-57.

32. Plentz RD, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Ferreira JB, Dal Lago P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:762-71.
33. Lin SJ, McElfresh J, Hall B, Bloom R, Farrell K. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 2012;23:29-36.
34. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:1502-7.

Table 1: Baseline Overall Demographic and Clinical Characteristics

Age, years (mean \pm SD)	57.4 \pm 10.36
Male gender, n (%)	128 (50)
Ischemic etiology, n (%)	80 (36.5)
NYHA Classes I and II, n (%)	171 (83.4)
CABG, n (%)	27 (11.6)
Stroke, n (%)	21 (9.1)
<i>Diabetes mellitus</i> , n (%)	54 (23.3)
Hypertension, n (%)	106 (45.9)
Current medications	
Betablockers, n (%)	163 (70.6)
ACEi or ARB, n (%)	173 (74.9)
Spironolactone, n (%)	59 (25.5)
Use of devices* n (%)	57 (24.0)
Electrocardiogram	
Atrial fibrillation, n (%)	51 (26.6)
Left bundle branch, n (%)	63 (28.4)
Echocardiography (mean \pm SD)	
Left atrium, cm	4.89 \pm 0.96
LV diastolic diameter, cm	6.69 \pm 0.94
LV ejection fraction, %	31.8 \pm 8.59
Laboratory tests (mean \pm SD)	
Creatinine, mg/dl.	1.33 \pm 0.41
Urea, mg/dL	59.35 \pm 29.77
Sodium, mEq/L	140.28 \pm 3.66
PI _{max} , cmH ₂ O (mean \pm SD)	55.91 \pm 13.71
6MWD, m (mean \pm SD)	372.2 \pm 117.94

n (%): number of patients and percent of non missing data; SD: standard deviation; NYHA = New York Heart Association; CABG = Coronary angioplasty bypass; ACEi = Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; LV = left ventricle. PI_{max}: maximal inspiratory pressure; 6MWD: 6-minute walk test distance; *pacemaker, implantable cardioverter-defibrillator or resynchronization therapy.

Table 2: Cox regression analysis of variables of interest for mortality outcome

	Univariate			Multivariate		
	X ²	HR (95% CI)	p	X ²	HR (95% CI)	p
PI _{max}	79.77	0.940 (0.927-0.953)	<0.001	33.53	0.945 (0.927-0.963)	<0.001
6MWD	38.32	0.995 (0.993-0.996)	<0.001	25.08	0.994 (0.991-0.996)	<0.001
LVEF	7.44	0.971 (0.950-0.992)	0.006	18.23	0.944 (0.918-0.971)	<0.001
Use of ACEi/ARB*	5.88	1.686 (1.105-2.573)	0.015			0.975
Use of betablockers*	3.14	1.461 (0.960-2.221)	0.077			0.125
Creatinine	2.17	1.330 (0.910-1.944)	0.141			0.082
NYHA Classes I and II*	0.95	0.759 (0.436-1.322)	0.331			0.698
Ischemic etiology*	0.51	0.861 (0.572-1.297)	0.476			0.622
Atrial fibrillation*	0.439	1.213 (0.685-2.148)	0.508			0.608
Age	0.356	0.995 (0.978-1.012)	0.551			0.714
Use of Devices*	0.012	0.973 (0.569-1.591)	0.915			0.331

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; other abbreviations as in Table 1.

* Dicothomic variables.

Table 3: Area under ROC curve analysis for mortality prediction accuracy* of isolated and combined variables, and comparisons to PI_{max} discrimination performance.

	AUC (\pm SE)	p	z-test (<i>versus</i> PI_{max})	p
PI_{max}	0.836 ± 0.027	<0.0001	-	-
6MWD	0.737 ± 0.033	<0.0001	2.379	0.017
LVEF	0.567 ± 0.036	0.067	5.979	<0.0001
PI_{max} + 6MWD	0.879 ± 0.023	<0.0001	-1.222	0.221
PI_{max} + LVEF	0.847 ± 0.025	<0.0001	-0.298	0.765
PI_{max} + 6MWD + LVEF	0.886 ± 0.022	<0.0001	-1.438	0.150

* 110 deaths from 256 patients.

AUC: Area under the ROC curve; SE: standard error; other abbreviations as in Table 1.

Table 4: Kaplan-Meier analysis estimation of mean survival times (in months) for Maximal Inspiratory Pressure and Six Minute Walk Distance Test considering the entire observation period.

	n (censors)	Mean±SE (months)	CI 95%
Maximal Inspiratory Pressure			
≤45 cmH ₂ O	60 (7)	37.30 ± 3.32	(30.78 - 43.82)
>45 and ≤60 cmH ₂ O	100 (59)	69.15 ± 5.25	(58.86 - 79.44)
> 60 cmH ₂ O	96 (80)	100.56 ± 5.33	(90.12 - 111.02)
Six Minute Walk Test Distance			
≤ 350m	117 (41)	48.52 ± 3.97	(40.73 - 56.31)
> 350m	139 (105)	87.60 ± 4.49	(78.79 - 96.41)
Combinations			
≤45 cmH ₂ O and ≤350m	39 (2)	31.14 ± 3.52	(24.24 - 38.04)
≤45 cmH ₂ O and >350m	21 (5)	49.56 ± 6.20	(37.40 - 61.72)
>45 and ≤60 cmH ₂ O and ≤350m	42 (14)	46.63 ± 6.21	(35.46 - 58.81)
>45 and ≤60 cmH ₂ O and >350m	58 (45)	88.97 ± 6.96	(75.34 - 102.61)
>60 cmH ₂ O and ≤350m	36 (25)	82.09 ± 10.36	(61.79 - 102.40)
> 60 cmH ₂ O and >350m	60 (55)	110.18 ± 5.23	(99.92 - 120.44)
Overall	256 (146)	68.82 ± 3.31	(62.32 - 72.46)

n: number of patients; SE: standard error; CI: confidence interval

FIGURE LEGENDS

Figure 1.

TITLE: Kaplan Meier survival curves for maximal inspiratory pressure strata in patients with low ejection fraction heart failure.

LEGEND: Kaplan Meyer analysis show significant differences in mortality probability between Maximal Inspiratory Pressure strata, during entire follow up.

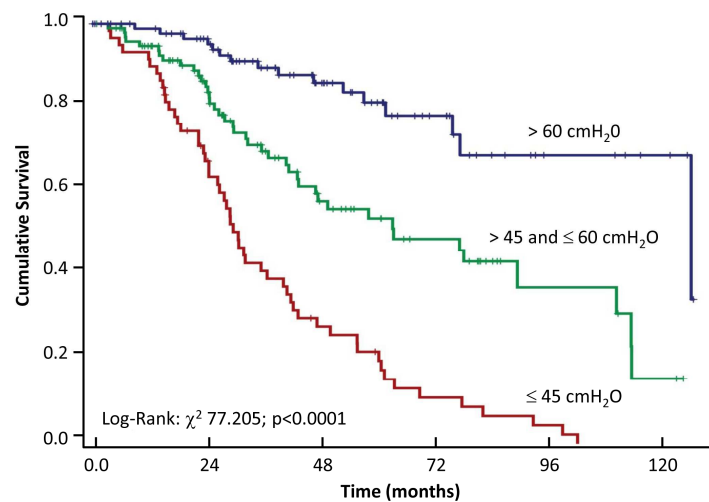
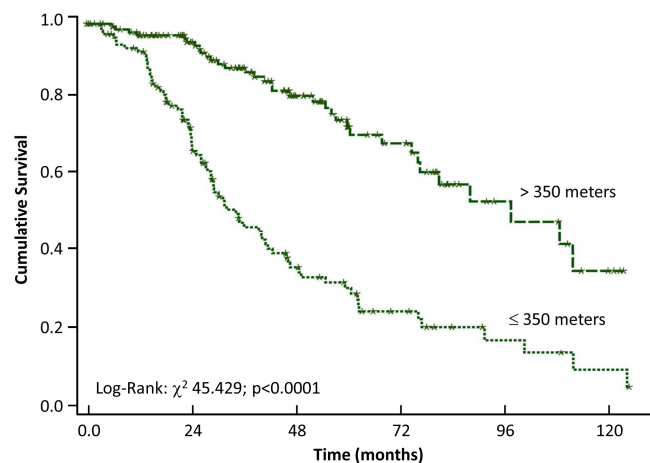


Figure 2.

TITLE: Kaplan Meier survival curves for six-minutes walk distance test strata in patients with low ejection fraction heart failure.

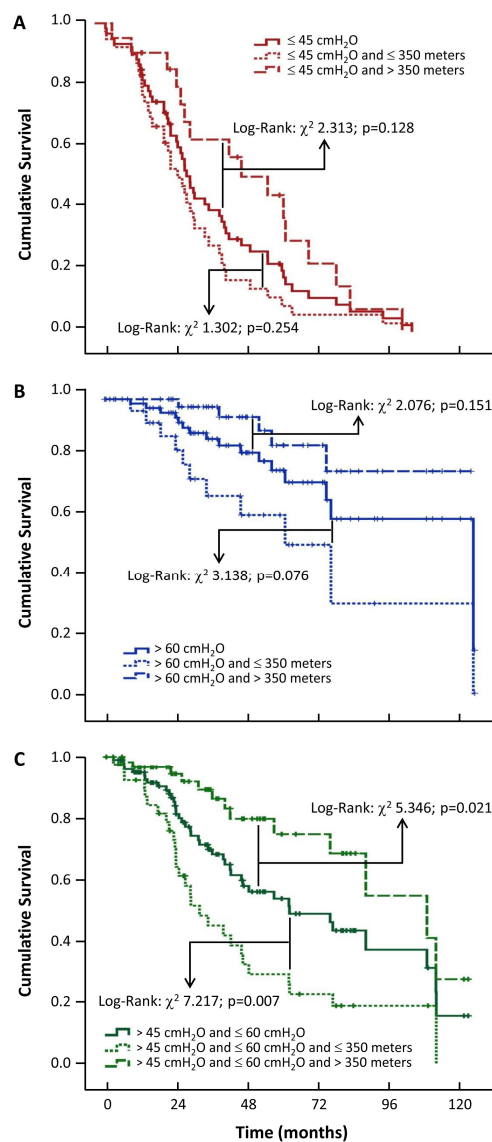
LEGEND: Kaplan Meyer analysis show significant difference in mortality probability between six-minutes walk distance strata, during entire follow up.



Central Illustration.

TITLE: Kaplan Meier survival curves for combined main variables in low ejection fraction heart failure patients.

LEGEND: This study explored the value of Maximal Inspiratory Pressure (PI_{max}) on long term mortality assessment in HF patients and the value of the association of PI_{max} with six minutes walk distance test (6MWD) in risk stratification. PI_{max} was the most powerful mortality predictor. Kaplan Meier analysis shows no statistical differences from PI_{max} alone in survival probability when 6MWD was added to the lowest (Central Illustration A) or to the highest strata (Central Illustration B). Significant additive effect of 6MWD was observed only in intermediate PI_{max} stratum (Central Illustration C).



ANEXO B – Normas de publicação

Disponível em <http://content.onlinejacc.org/SS/InstructionsForAuthors.aspx>)

Instructions For Authors

The Journal of the American College of Cardiology (JACC) publishes peer-reviewed articles highlighting all aspects of cardiovascular disease, including original clinical studies, experimental investigations with clear clinical relevance, state-of-the-art papers, and viewpoints. In general, case reports will not be considered for publication.

We request that all manuscripts be submitted online at www.jaccsubmit.org. If the manuscript absolutely cannot be submitted online, please contact the editorial office at jaccsd@acc.org. Manuscript submissions should conform to the guidelines set forth in the “Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations),” available from <http://www.ICMJE.org> and most recently updated in 2013. English language help service: Upon request, Elsevier will direct authors to an agent who can check and improve the English of their paper (before submission). Please contact authorsupport@elsevier.com for further information.

AUTHOR ENQUIRIES

For enquiries relating to submitted articles or to articles currently under review, please contact the JACC editorial office at jaccsd@acc.org.

For information on articles that have been accepted for publication, please visit Elsevier’s Authors Home at www.elsevier.com/authors.

Elsevier’s Authors Home also provides the facility to track accepted articles and set up e-mail alerts to inform you of when an article’s status has changed, as well as detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions, and more. Authors can order copies of the issue in which their article appears at a discounted rate. For this service, please contact Elsevier Health Sciences Division, Subscription Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043. Tel: 1-800-654-2452, E-mail: journalscustomerservice-usa@elsevier.com.

EXCLUSIVE SUBMISSION/PUBLICATION POLICY

The manuscripts are considered for review only under the conditions that they are not under consideration elsewhere and that the data presented have not appeared on the Internet or have not been previously published (including symposia, proceedings, transactions, books, articles published by invitation, and preliminary publications of any kind, excepting abstracts that do not exceed 400 words). On acceptance, transfer of copyright to the American College of Cardiology Foundation will be required. Elsevier Inc. will maintain copyright records for the College. Only authors appearing on the final title page will be sent a form. **YOU CANNOT ADD AUTHORS AFTER ACCEPTANCE OR ON PROOFS.** After a paper is sent to the publisher, the links to the electronic forms will no longer be active. In this case, authors will be sent links to download hard copy forms that they may mail or fax to the JACC office.

OPEN ACCESS (NEW)

While this journal does not ordinarily have publication charges, authors can now opt to make their articles available to all (including non-subscribers) via the ScienceDirect platform, which carries a fee of US \$3,000. (For further information on open access, visit <http://www.elsevier.com/about/open-access/open-access-options>). To avoid any perception of conflict of interest, you can only make this

choice after receiving notification that your article has been accepted for publication. The fee excludes taxes and other potential costs such as color charges. In some cases, institutions and funding bodies have entered into agreement with Elsevier to meet these fees on behalf of their authors. Details of these agreements are available at <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. Authors of accepted articles who wish to take advantage of this option should complete and submit the order form, which is available at

<http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf>. Whatever access option you choose, you retain many rights as an author, including the right to post a revised personal version of your article on your own website. More information can be found here: <http://www.elsevier.com/authorsrights>. Your publication choice will have no effect on the peer review process or acceptance of submitted articles.

RELATIONSHIP WITH INDUSTRY POLICY

Authors are required to disclose any relationship with industry and financial associations within the past 2 years that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article on the title page. All sources of funding for the work should be acknowledged on the title page, as should all institutional affiliations of the authors (including corporate appointments). This includes associations such as consultancies, stock ownership, or other equity interests or patent-licensing arrangements. If no relationship with industry exists, please state this on the title page. Relationship with industry guidelines apply to all authors. **ALL FORMS ARE NOW SIGNED AND SUBMITTED ELECTRONICALLY.** Once a manuscript is accepted, the authors will be sent links to complete the electronic Copyright Transfer and Relationship with Industry forms. Only the corresponding author may electronically sign the copyright form; however, **ALL AUTHORS ARE REQUIRED TO ELECTRONICALLY SIGN A RELATIONSHIP WITH INDUSTRY FORM.** Once completed, a PDF version of the form is e-mailed to the author. Authors can access and confirm receipt of forms by logging into their account online. Each author will be alerted if his form has not been completed by the deadline.

PERMISSIONS

No part of materials published in JACC may be reproduced without written permission of the publisher. Some materials qualify for gratis usage. See STM Guidelines for details: <http://www.stm-assoc.org/permissionsguidelines/>. Permission may be sought directly from Elsevier’s Global Rights Department. Phone: 215-239-3804 or 44-1865-843-830. Fax: 44-1865-853-333. Requests also may be completed online via the Elsevier site (<http://www.elsevier.com/authors/obtaining-permission-to-re-use-elseviermaterial>).

ETHICS

Studies should be in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors’ institutions and the U.S. Food and Drug Administration guidelines. Human studies must be performed with the subjects’ written informed consent. Authors must provide the details of this procedure and indicate that the institutional committee on human research has approved the study protocol. If radiation is used in a research procedure, the radiation exposure must be specified in the Methods. Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should

be documented in your paper. Patients have a right to privacy. Therefore, identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes, and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian, next of kin or other legally authorized representative). If consent is subject to conditions, the editorial office must be informed. Written consents must be provided to the editorial office on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. If such consent has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission. Animal investigation must conform to the "Position of the American Heart Association on Research Animal Use," adopted by the AHA on November 11, 1984. If equivalent guidelines are used, they should be indicated. The AHA position includes: 1) animal care and use by qualified individuals, supervised by veterinarians, and all facilities and transportation must comply with current legal requirements and guidelines; 2) research involving animals should be done only when alternative methods to yield needed information are not possible; 3) anesthesia must be used in all surgical interventions, all unnecessary suffering should be avoided and research must be terminated if unnecessary pain or fear results; and 4) animal facilities must meet the standards of the American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). JACC has an ethics committee comprised of 5 cardiologists, which oversees quality control and will look into the issues of concern, if any.

AUTHORSHIP/COVER LETTER

Each author must have contributed significantly to the submitted work. The contribution of each must be substantiated in the cover letter. If authorship is attributed to a group (either solely or in addition to 1 or more individual authors), all members of the group must meet the full criteria and requirements for authorship. To save space, if group members have been listed in JACC, the article should be referenced rather than reprinting the list. The editors consider authorship to include all of the following: 1) conception and design or analysis and interpretation of data, or both; 2) drafting of the manuscript or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the manuscript submitted. Participation solely in the collection of data does not justify authorship but may be appropriately acknowledged in the Acknowledgment section. Authors must agree to the following ICJME statements. These questions will be part of the submission process and manuscripts will not be reviewed until they are confirmed. 1) The paper is not under consideration elsewhere; 2) none of the paper's contents with the exception of abstracts have been previously published; 3) all authors have read and approved the manuscript; 4) agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved; 5) the full disclosure of any relationship with industry (see "Relationship with Industry Policy") or that no such relationship exists, is stated; and 6) the authors have provided both an illustration and the appropriate material for inclusion in the box that appears after the "Conclusions" section in the manuscript. Exceptions must be explained. The corresponding author should be specified in the cover letter. All editorial

communications will be sent to this author. The corresponding author will be whom we contact for submission queries. A short paragraph telling the editors why the authors think their paper merits publication priority may be included in the cover letter. Potential reviewers may be suggested in the cover letter, as well as reviewers to avoid.

GENERAL GUIDELINES FOR SUBMISSION OF REVIEW ARTICLES

Although the review articles are invited manuscripts, we will happily consider high-caliber proposals. Please submit a pre-submission inquiry before your manuscript. After the manuscript is accepted for publication, the JACC editors will support the development of the review articles, and the professional JACC illustrators will redraw illustrations. The review articles are considered for publication in the following two formats.

- 1) Present and Future— State-of-the-Art Review: As with all submissions to JACC, State-of-the-Art Reviews should focus on the patient. From basic mechanisms to clinical manifestations and interventional approaches to global health implications, such manuscripts will focus on a contemporary, controversial, or translational topic with 4-5 major sections written by 4-5 authors (or 4-5 author groups). This should be submitted as 1 single, unified paper, and not as 4-5 individual manuscripts. The authors should strictly adhere to the text length guidelines (a 10,000-word maximum limit for the entire manuscript, with an unstructured abstract of no more than 150 words). The manuscripts also can be formatted as point-counterpoint debates. We ask authors to provide a Central Illustration that summarizes the main concept of the review in a graphical or schematic manner. If the manuscript is accepted, the final figure would be drawn by an in-house medical illustrator. (See further explanation below.)
- 2) Present and Future— Review Topic of the Week: As with all submissions to JACC, Review Topics of the Week should focus on the patient. These articles review a contemporary topic of basic, translational, or clinical science. Please e-mail the proposal to the office before submitting your paper (jaccsd@acc.org). Such manuscripts may be written by a single author or an author group, and requires an unstructured abstract of no more than 150 words. The overall text length should not exceed 5,000 words. We ask you to provide a Central Illustration (line or pictorial) illustration that summarizes the main concept of the review. If the manuscript is accepted, the final figure will be drawn by an in-house medical illustrator. (See further explanation below.)

GENERAL GUIDELINES FOR SUBMISSION OF ORIGINAL RESEARCH PAPERS

Because of printed page limitations, manuscripts should not exceed 5,000 words (including references and figure legends). If you are asked to revise your paper, the editors may specify an alternate word limit. Illustrations and tables should be limited to those necessary to highlight key data. Please provide gender-specific data, when appropriate, in describing outcomes of epidemiologic analyses or clinical trials; or specifically state that there were no gender-based differences. For original research dealing with genetic associations, authors should refer to *J Am Coll Cardiol* 2007;50:930-2. The manuscript should be arranged as follows: 1) Title page; 2) Structured Abstract and Key Words; 3) Abbreviations list; 4) Text; 5) Perspectives: Core Clinical Competencies and Translational Outlook implications, they are presented on a separate page and will be published in a box; 6) Acknowledgments (if applicable); 7) References; 8) Figure titles and legends; 9) Tables. Page numbering should begin with the title page. Authors are required to present a Central Illustration that summarizes the main focus of the

paper (visual image of the discussion section). This may be a sketch or a finished figure. The JACC staff illustrator can assist you free of charge in finishing the figure, if the paper is accepted for publication. Expedited Publications. Original manuscripts in this category should report important original findings of high-potential clinical impact or research significance. They can be either a full-length paper or a short report presenting early findings. Authors should request expedited publication in their cover letter at the time of submission. The editors commit to a decision regarding suitability for expedited publication processing within 2 days, and an initial decision within 14 days. Those manuscripts not deemed appropriate for the expedited publication track will be considered according to the standard review process. We always inform authors whether we are able to offer expedited review.

MANUSCRIPT CONTENT

TITLE PAGE. Include the title, authors' names (including full first name, middle initial and degrees), total word count, and a brief title of no more than 45 characters. List the departments and institutions with which the authors are affiliated, and indicate the specific affiliations if the work is generated from more than one institution. (Use the footnote symbols given under "Tables".) Please list authors' current email addresses as well. Also provide information on grants, contracts, and other forms of financial support. List the cities and states of all foundations, funds, and institutions involved in the work. This must include the full disclosure of any relationship with industry. (See the "Relationship with Industry Policy".) If there are no relationships with industry, this should be stated. Under the heading, "Address for correspondence," provide the full name and complete postal address of the author to whom communications, printer's proofs, and reprint requests should be sent. Also provide telephone, fax numbers, and an e-mail address.

STRUCTURED ABSTRACT. Provide a structured abstract between 250 (min) to 300 (max) words, presenting essential data in 5 paragraphs introduced by separate headings in the following order: Background, Objectives, Methods, Results, and Conclusions. Please notice change in the sequence of headings compared to what we used to publish earlier; now Background precedes Objectives. Use complete sentences. All data in the abstract also must appear in the manuscript text or tables. For general information on preparing structured abstracts, see 'Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* 1990;113:69-76.' An unstructured 150-word abstract should be provided for the review articles.

KEY WORDS. Immediately after the perspectives, provide a maximum of 6 key words, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations. These keywords will be used for indexing purposes, and therefore should be different than the terms/words already used in the title of the paper.

TEXT. The text should be structured as Introduction, Methods, Results, Discussion, and Conclusions. Use headings and subheadings in the Methods, Results, and, particularly in the Discussion sections. Every reference, figure, and table should be cited in the text in numerical order according to order of mention.

ABBREVIATIONS. To save space in the Journal, up to 10 abbreviations of common terms (e.g., ECG, PTCA, CABG) or acronyms (GUSTO, SOLVD, TIMI) may be used throughout the manuscript. On a separate page following the abstract, list the selected abbreviations and their definitions (e.g., TEE, transesophageal

echocardiography). The editors will determine which lesser-known terms should not be abbreviated. Consult "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)," available at <http://www.ICMJE.org> and most recently updated in 2013, for appropriate use of units of measure.

STATISTICS. All publishable manuscripts will be reviewed for appropriateness and accuracy of statistical methods and statistical interpretation of results. We subscribe to the statistics section of the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)," available at <http://www.ICMJE.org> and most recently updated in 2013. In the Methods section, provide a subsection detailing the statistical methods, including specific methods used to summarize the data, methods used for hypothesis testing (if any), and the level of significance used for hypothesis testing. When using more sophisticated statistical methods (beyond t tests, chi-square, simple linear regression), specify the statistical package, version number, and nondefault options used. For more information on statistical review, see "Glantz SA. It is all in the numbers. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:835-7."

PERSPECTIVES. The authors should delineate clinical competencies and translational outlook recommendations for their manuscripts. These should be listed in the manuscript after the Text and before the Acknowledgments and References. Please review the examples provided below. The competencies describe the implications of the study for current practice. The translational outlook places the work in a futuristic context, emphasizing directions for additional research. Clinical Competencies. Competency-based learning in cardiovascular medicine addresses the 6 domains promulgated by the Accreditation Council on Graduate Medical Education (ACGME) and endorsed by the American Board of Internal Medicine (Medical Knowledge, Patient Care and Procedural Skills, Interpersonal and Communication Skills, Systems-Based Practice, Practice-Based Learning, and Professionalism) (www.acgme.org/acgmeweb). The ACCF has adopted this format for its competency and training statements, career milestones, lifelong learning, and educational programs. The ACCF also has developed tools to assist physicians in assessing, enhancing, and documenting these competencies (www.cardiosource.org/Lifelong-Learning-and-MOC/Resources/Competencies). Authors are asked to consider the clinical implications of their report and identify applications in one or more these competency domains that could be used by clinician readers to enhance their competency as professional caregivers. This applies not only to physicians in training, but to the sustained commitment to education and continuous improvement across the span of their professional careers. Translational Outlook. Translating biomedical research from the laboratory bench, clinical trials, or global observations to the care of individual patients can expedite discovery of new diagnostic tools and treatments through multidisciplinary collaboration. Effective translational medicine facilitates implementation of evolving strategies for prevention and treatment of disease in the community. The Institute of Medicine identified two areas needing improvement: testing basic research findings in properly designed clinical trials and, once the safety and efficacy of an intervention has been confirmed, more efficiently promulgating its adoption into standard practice (Sung NS, Crowley WF, Genel M. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008;299:3140-8). The National Institutes of Health (NIH) has recognized the importance of translational biomedical research, emphasizing multifunctional collaborations between

researchers and clinicians to leverage new technology and accelerate the delivery of new therapies to patients (www.ncats.nih.gov/about/about.html). Authors are asked to place their work in the context of the scientific continuum, by identifying impediments and challenges requiring further investigation and anticipating next steps and directions for future research.

EXAMPLE 1: For a Clinical Trial [N Engl J Med 2012;367:2375-84]: PERSPECTIVES

Competency in Medical Knowledge: Coronary artery bypass (CABG) surgery is the preferred method of revascularization for patients with diabetes and multivessel coronary artery disease.

Competency in Patient Care: The diabetic patient with coronary symptomatology, prior to the diagnostic catheterization, should be made aware that if multivessel disease is identified and intervention is indicated, surgical consultation should be entertained.

Translational Outlook 1: Although this is a relatively short-term study (median of 3.8 years), longer term follow up of FREEDOM will lead to better understanding of the comparative benefit by CABG, specifically on mortality.

Translational Outlook 2: Compliance to medication is nonsatisfactory in patients with coronary artery disease. Comparing the compliance of FREEDOM patients taking a “polypill” approach (including aspirin, statin, and an angiotensin-converting enzyme inhibitor) with the compliance of patients treated conventionally with individual agents should be undertaken.

EXAMPLE 2: For a Translational Science Study [Nat Med 2014;20:215-9]: PERSPECTIVES

Competency in Medical Knowledge: Inflammation is one of the major determinants of atherosclerotic plaque instability. Positron emission tomography with F18-labeled fluorodeoxyglucose (FDG) has been employed for the identification of the macrophages in high-risk patients. Imaging with mannose, the isomer of glucose, may have an advantage because a subset of macrophages in high-risk plaques develop mannose receptors.

Translational Outlook 1: Although circulating biomarkers of inflammation, such as hs-CRP, provide reliable information of systemic inflammation, detection of inflammation at the plaque level may allow identification of the high-risk plaques.

Translational Outlook 2: Plaque imaging with sugars, although feasible, must in a randomized fashion investigate whether treatment of individual high-risk plaques would favorably influence major adverse outcomes in atherosclerotic disease.

EXAMPLE 3: For a Meta-Analysis or a Review Article [Lancet 2014;383:955-62]: PERSPECTIVES

Competency in Medical Knowledge 1: Selection of antithrombotic therapy for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation must consider several clinical factors, including the patient’s values and preferences.

Competency in Medical Knowledge 2: The oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, and factor Xa inhibitors, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban (so-called novel oral anticoagulants or NOACs) avoid the dietary restrictions and need for routine coagulation monitoring that are cumbersome aspects of anticoagulation with vitamin K antagonists such as warfarin.

Competency in Patient Care: All 3 NOACs currently approved for clinical use in the United States represent advances over warfarin because of their more predictable pharmacological profiles, fewer drug interactions, and considerably lower risk of intracranial bleeding than warfarin, but these advantages come at greater monetary cost, and there is presently no approved antidote or validated strategy rapid reversal of anticoagulation induced by any of the NOACs.

Competency in Interpersonal & Communication Skills: It is important to discuss the available options with patients

who are candidates for the newer agents.

Translational Outlook 1: The mechanism by which each of the NOACs evaluated to date cause less intracerebral hemorrhage than well-managed warfarin anticoagulation requires further investigation.

Translational Outlook 2: Additional research is needed to understand the safety and efficacy of the NOACs, alone or in combination in patients with mechanical prosthetic heart valves to overcome the toxicity of this type of anticoagulation in the limited studies undertaken to date that contraindicate their use in patients who have undergone heart valve replacement with mechanical prostheses.

ACKNOWLEDGMENTS. 100 words or less; anything exceeding this limit will appear in the online version only. Letters of permission from all individuals listed in the acknowledgments are the responsibility of the corresponding author.

OTHER PAPER CATEGORIES

The following information should be noted for these paper types:

Editorial Comments. The editors invite all Editorial Comments published in the Journal.

Correspondence. A limited number of letters will be published. The letters are of 2 types, however both types will be published under the heading Letters. 1) They should have no more than 400 words, including references, and focus on a specific article that has appeared in JACC. Letters must be submitted within 3 months of the print issue date of the article. Please include the cited article as a reference. We may seek a reply to your letter from the authors of the original paper and publish together. 2) You also may submit original research articles of a focused nature as a research letter.

Research letters are limited to a total of 800 words including references (no more than 5), and to 1 figure or table. The letters should include double-spaced type. These papers do not need an abstract.

REFERENCES

Identify references in the text by Arabic numerals in parentheses on the line. The reference list should be typed double-spaced on pages separate from the text; references must be numbered consecutively in the order in which they are mentioned in the text. The references should only include the first 3 authors of any paper, followed by “et al.” Do not cite personal communications, manuscripts in preparation, or other unpublished data in the references; these may be cited in the text in parentheses. Do not cite abstracts that are older than 2 years. Identify abstracts by the abbreviation “abstr” in parentheses. If letters to the editor are cited, identify them with the word “letter” in parentheses. Use Index Medicus (National Library of Medicine) abbreviations for journal titles. It is important to note that when citing an article from the Journal of the American College of Cardiology, the correct citation format is J Am Coll Cardiol.

Use the following style and punctuation for references: Periodical. List all authors if 6 or fewer, otherwise list the first 3 and add et al.

Do not use periods after the authors’ initials. Please provide inclusive page numbers as in example below.

5. Glantz SA. It is all in the numbers. J Am Coll Cardiol 1993;21:835-7.

Doi-based citation for an article in press. If the ahead-of-print date is known, provide as in example below.

16. Winchester D, Wen X, Xie L, et al. Evidence for pre-procedural statin therapy: meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2010 Sept 28 [E-pub ahead of print]; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.028>.

If the ahead-of-print date is unknown, omit as in example below.

16. Winchester D, Wen X, Xie L, et al. Evidence for pre-

procedural statin therapy: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010 [E-pub ahead of print]; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.028>.

Chapter in book. Provide author(s), chapter title, editor(s), book title, publisher location, publisher name, year, and inclusive page numbers. 27. Meidell RS, Gerard RD, Sambrook JF. Molecular biology of thrombolytic agents. In: Roberts R, editor. *Molecular Basis of Cardiology*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications, 1993:295–324.

Book (personal author or authors.) Provide a specific (not inclusive) page number.

23. Cohn PF. *Silent Myocardial Ischemia and Infarction*. 3rd edition. New York, NY: Marcel Dekker, 1993:33.

Online media. Provide specific URL address and date information was accessed.

10. Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. *FDA Consumer magazine* [serial online]. January–February 1996. Available at:

http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html. Accessed August 31, 1998.

Material presented at a meeting but not published. Provide authors, presentation title, full meeting title, meeting dates, and meeting location.

20. Eisenberg J. Market forces and physician workforce reform: why they may not work. Paper presented at: Annual Meeting of the Association of Medical Colleges; October 28, 1995; Washington, DC.

ILLUSTRATIONS, FIGURES & FIGURE LEGENDS

FIGURE LEGENDS. All figures must have a Number, Title, and Caption. The title should be short and followed by a 2–3 sentence caption. All abbreviations used in the figure should be identified in an alphabetical order at the end of each legend. All symbols used (arrows, circles, etc.) must be explained. Figure legends should be typed double-spaced on pages separate from the text. Figure numbers must correspond with the order in which they are mentioned in the text. If previously published figures are used, written permission from the original publisher is required. See STM Guidelines for details: <http://www.stmassoc.org/permissions-guidelines>. Cite the figure source in the legend.

ARTWORK. Figures and graphs submitted in electronic format should be provided in EPS or TIF format. Graphics software, such as Photoshop and Illustrator, should be used to create the art, but not presentation software such as Powerpoint, CorelDraw, or Harvard Graphics. Color images must be at least 300 DPI. Gray scale images should be at least 300 DPI. Line art (black and white or color) and combinations of gray scale images and line art should be at least 1200 DPI. Lettering should be of sufficient size to be legible after reduction for publication. The optimal size is 12 points. Symbols should be of a similar size. Figures should be no smaller than 13 cm _ 18 cm (500 x 700). Decimals, lines, and other details must be strong enough for reproduction. Use only black and white—not gray—in charts and graphs. Place crop marks on photomicrographs to show only the essential field. Designate special features with arrows. All symbols, arrows, and lettering on half-tone illustrations must contrast with the background. The in-house artist will tweak the figures and re-size the figures if needed.

NONELECTRONIC ARTWORK. Upon provisional acceptance, we may request 2 sets of glossy or laser prints (clean copies will suffice). Two sets of glossy prints should be provided for all half-tone or color illustrations. All graphs and line drawings must be professionally prepared on a computer and reproduced as high-quality laser prints. Indicate the first author's last name (and the corresponding author's last name within parentheses, if different) and the figure number on the back of each figure, preferably on an adhesive label. Figure title and

caption material must appear in the legend, not on the figure.

Note: if we request hardcopies, they will not be returned to authors.

COLOR ARTWORK. There is no fee for the publication of color figures. Our Editors encourage authors to submit figures in color, as we feel it improves the clarity and visual impact of the images.

CENTRAL ILLUSTRATION. All Original Research Papers, State-of-the-Art Reviews, and Review Topics of the Week should develop at least 1 Central Illustration drawing or figure (that may be a simple/rough hand-drawn figure), which summarizes the entire manuscript or at least a major section of the manuscript. Our in-house medical illustrators will create the final printable versions of these figures in consultation with the authors and the editors. The purpose of these illustrations is to provide a snapshot of your paper in a single visual, conceptual manner. This illustration must be accompanied by a legend.

TABLES

Tables should be typed double-spaced on separate sheets, with the table number and title centered above the table and explanatory notes below the table. Use Arabic numbers. Table numbers must correspond with the order cited in the text. **ALL TABLES MUST HAVE A TITLE.** Abbreviations should be listed in a footnote under the table in alphabetical order. Footnote symbols should appear in the following order: *, y, z, x, j j, {, #, yy, zz, etc. Tables should be self-explanatory, and the data presented in them should not be duplicated in the text or figures. If previously published tables are used, written permission from the original publisher and author is required. Cite the source of the table in the footnote.

VIDEO REQUIREMENTS

Inclusion of videos in the published paper is at the discretion of the editors.

1. Video submissions for viewing online should be one of the following formats:

AudioVideo Interleave (.avi), MPEG(.mpg), or QuickTime (.qt, .mov). AVI files can be displayed via Windows Media Player MPEG files can be displayed via Windows Media Player

<http://www.microsoft.com/windows/windowsmedia>

<http://www.microsoft.com/windows/windowsmedia/player.s.aspx>

QuickTime files require QuickTime software (free) from Apple

<http://www.apple.com/quicktime/download/index.html>

2. Videos should be brief whenever possible (<2–5 min). Longer videos will require longer download times and may have difficulty playing online. Videos should be restricted to the most critical aspects of your research. A longer procedure can be restructured as several shorter videos and submitted in that form.

3. It is advisable to compress files to use as little bandwidth as possible and to avoid overly long download times. Video files should be no larger than 5megabytes. This is a suggested maximum. If files are larger please contact the JACC office.

4. A video legends page giving a brief description of the video content should be provided for each video.

5. If your paper is accepted for publication you may wish to supply the editorial office with several different resolutions of your video files. This will allow viewers with slower connections to download a lower resolution version of your video.

The mailing address for JACC and the editor in chief is: Valentin Fuster, MD, PhD, MACC, Editor-in-Chief, Journal of the American College of Cardiology, Heart House, 2400 N Street NW, Washington, DC, 20037. Phone: 202-375-6136, Fax: 202-375-6819.

APÊNDICE

Contribuições científicas durante o mestrado (julho 2015 a junho 2016)

Artigos submetidos:

- Autor principal: Inspiratory muscle strength and six-minutes walk distance test in heart failure patients: prognostic utility in a 10 years cohort.
- Coautor: Resistance Exercise Alone or Combined to Aerobic Training Improves only Cardiorespiratory Capacity in Patients with Systolic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Resumos:

- Efeitos Agudos da Eletroestimulação Ganglionar na Modulação Autonômica de Mulheres Sadias – Coautor - XVIII Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória.
- O Efeito Da Reabilitação Cardíaca No Volume Atrial Esquerdo Em Pacientes Portadores De Insuficiência Cardíaca – Coautor - submetido ao 71º Congresso Brasileiro de Cardiologia.

Projeto:

- Efeitos do Treinamento Muscular Inspiratório com Resistência Dinâmica Sobre a Capacidade Aeróbica na Lesão Medular Traumática: Ensaio Clínico Randomizado – Autor principal. Submetido ao CNPq e FAPDF. Em fase de coleta de dados, visando a continuidade como projeto de doutorado.