

Antrenamentul mușchilor respiratori în reabilitarea pulmonară

Alina Croitoru¹,
Miron Alexandru
Bogdan^{1,2}

1. Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”, București;
2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Contact:
Alina Croitoru
Institutul Național de Pneumologie
„Marius Nasta” București
Șos. Viiilor nr. 90
e-mail: haulicaalina@yahoo.com

Abstract

Respiratory muscle training in pulmonary rehabilitation
Respiratory muscles are essential in maintaining normal ventilation and adequate gas exchanges. Any imbalance in their function can lead to clinical symptoms: dyspnea, hypercapnia, exercise intolerance, ineffective cough. In the pulmonary rehabilitation a particular area is represented by the respiratory muscle training in various lung diseases. Inspiratory muscles training, particularly in COPD patients, has a beneficial effect, resulting in increased strength and endurance of respiratory muscles, decreased dyspnea level, improved quality of life and exercise tolerance. It is a therapy that can be used alone or in combination with generalized physical training, especially in patients with inspiratory muscle weakness.
Keywords: respiratory muscle, training, rehabilitation

Rezumat

Mușchii respiratori au un rol esențial în menținerea unei ventilații normale și a unor schimburi gazoase corespunzătoare. Orice dezechilibru în funcția lor poate duce la apariția simptomelor clinice: dispnee, hipercapnie, intoleranță la efort, tuse inefficientă. În domeniul reabilitării respiratorii un domeniu particular îl constituie antrenamentul de mușchi respiratori în diverse afecțiuni pulmonare. Antrenamentul mușchilor inspiratori, în special la pacienții cu BPOC, are un efect benefic, având ca rezultat creșterea forței și duranței mușchilor respiratori, ameliorarea dispneei, a calității vieții și a toleranței la efort. Este o terapie care poate fi utilizată singură sau în asociere cu antrenamentul fizic generalizat, în special la pacienții care au o slăbiciune musculară respiratorie.
Cuvinte-cheie: mușchi respiratori, antrenament, reabilitare

Introducere

În ventilația normală sunt implicate diverse grupe musculare care necesită o coordonare temporo-spațială pentru a funcționa 24 de ore din 24 și care sunt esențiale pentru activitatea sistemului respirator.

Există două grupuri de mușchi respiratori:

- Mușchii inspiratori (diafragma, mușchii intercostali externi, mușchii accesori); reprezintă un sistem activ care produce o forță ce inițiază inspirul.

- Mușchii expiratori (mușchii intercostali interni, abdominali, dințatul postero-inferior); reprezintă un sistem pasiv, activat atunci când există o creștere a ventilației în timpul exercițiului sau ca răspuns la o încărcare suplimentară (metabolică sau mecanică).

Afectarea mușchilor respiratori are efecte diferite asupra manifestărilor clinice: mușchii inspiratori sunt legați de apariția dispneei, oboselei și limitării la efort, dezvoltarea insuficienței respiratorii hipercapnice, în timp ce mușchii expiratori sunt legați de eficiența tusei.

Pacienții ale căror performanțe ventilatorii sunt diminuate prezintă dispnee de efort care, asociată decon condiționării fizice, este responsabilă de afectarea calității vieții. La acești pacienți limitarea toleranței la efort are cauze diverse: ventilatorii, cardiovasculare, musculare. În domeniul reabilitării respiratorii o arie particulară este reprezentată de antrenamentul de mușchi respiratori în diverse afecțiuni pulmonare, cel mai frecvent în bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC).

În afectarea mușchilor respiratori din BPOC sunt implicați mai mulți factori:

- **inflamația sistemică:** la pacienții cu BPOC există un nivel crescut de mediatori pro-inflamatori, ca de exemplu IL-1 și TNF alpha, în stare stabilă, dar și în timpul exacerbărilor⁵. TNF alpha duce la creșterea catabolismului muscular și alterarea contractilității musculare²⁵. Mușchii respiratori, în special diafragma, induc producția de citokine pro-inflamatorii în cursul unei probe de ventilație împotriva unei sarcini rezistive. Tensionarea celulelor alveolare produce IL-8. Hipoxia poate juca un rol pro-inflamator, cu o relație directă între severitatea hipoxiei și nivelurile circulante de TNF, TNF-R-55 și TNF-R-75^{1,33}.

- **activarea locală a unor proteaze,** ca de exemplu calpaina, responsabilă cu degradarea proteinelor musculare structurale⁷.

- **acidoza lactică** la pacienții cu BPOC apare precoce în timpul efortului și crește necesitățile ventilatorii, ducând la apariția hiperventilației, ceea ce amplifică travaliul mușchilor ventilatori, fiind astfel un factor de oboseală musculară și de dispnee de efort¹⁸.

- **masa musculară:** reducerea greutății corporale și a procentului de masă „uscată” (lean body mass) este asociată cu scăderea forței mușchilor respiratori⁶.

- **modificări funcționale respiratorii:** obstrucția bronșică din BPOC crește sarcina impusă mușchilor respiratori prin creșterea impedanței sistemului și prin hiperinflația toracică ce duce la o presiune tele-expiratorie mai mare decât presiunea atmosferică^{26,59}.

■ **modificările geometriei cuștii toracice:** în prezența hiperinflației toracice pacienții cu BPOC, incapabili să crească volumul curent, trebuie să respire la volume mari, din cauza pierderii reculului elastic pulmonar și să genereze o presiune negativă intratoracică foarte mare^{26,28,29}. Prezența hiperinflației dinamice (cauzată de golirea incompletă a plămânilor la sfârșitul expirului) și a PEEP (Positive end expiratory pressure) crește activitatea mușchilor respiratori⁵⁹.

■ **stresul oxidativ:** mitocondria, atât pe calea xantin oxidazei, cât și pe calea producției de prostanoizi, este o sursă potențială de radicali liberi de oxigen (ROS) în timpul activității contractile²⁷. Producția de ROS în timpul exercițiului contribuie la afectarea mușchilor respiratori, ceea ce duce la oboseală și stres oxidativ. Deoarece stresul oxidativ indus de efortul fizic poate induce modificări musculare substanțiale^{28,30}, acesta poate fi unul dintre mecanismele implicate în leziunile musculare respiratorii la pacienții cu BPOC.

■ **adaptarea structurală a diafragmului:** un studiu radiologic la pacienții cu BPOC arată că lungimea diafragmului a fost mai redusă la capacitatea reziduală funcțională. În consecință, diafragmul se adaptează prin reducerea lungimii sarcomerelor și creșterea concentrației de mitocondrii³¹. La nivel celular, diafragmul trece către un profil mai lent, contrar mușchilor periferici care trece la un profil mai rapid³⁰; fibrele diafragmului se schimbă în fibre de tip I, oxidativ³², ceea ce duce la un metabolism aproape exclusiv aerob.

Principalul mecanism al disfuncției mușchilor respiratori în BPOC este legat de dezechilibrul dintre sarcina impusă acestora (cererea ventilatorie) și capacitatea lor ventilatorie, care duce la un travaliu respirator crescut. Efectele clinice sunt: dispneea, hipercapnia și scăderea toleranței la efort, alterarea mecanismelor de tuse și de protecție bronșică. În cazul acestor pacienți există o corelație între intensitatea dispneei, modificările forței și anduranței musculaturii respiratorii și toleranța la efort⁸.

Pe de altă parte, deși forța mușchilor respiratori este redusă la pacienții cu BPOC, există în același timp o adaptare a acestora la hiperinflația cronică^{12,37}. Datorită ventilației continue pe care aceștia trebuie să o asigure, nu apare o decondiționare musculară ca cea periferică¹¹. Similowski a pus în evidență faptul că diafragmul pacienților cu BPOC funcționează similar cu cel al subiecților normali, la un volum dat. Fenomene compensatorii par a contrabalansa efectele nocive ale hiperinflației asupra contractilității diafragmului la pacienții cu BPOC60.

Putem distinge aproximativ două tipuri de disfuncție musculară respiratorie: oboseală (incapacitatea mușchilor de a continua să genereze o forță ca răspuns la o sarcină, prin definiție reversibilă după un repaus mai mult sau mai puțin prelungit) și slăbiciune (fenomen aproape deloc reversibil al cărui exemplu tipic este reprezentat de bolile neurologice și neuromusculare).

Oboseala musculară respiratorie este dificil de evaluat în rutină. Dezvoltarea oboselii musculare respiratorii

este însoțită de un reflex care implică sistemul nervos vegetativ (simpatic) și care provoacă vasoconstricție periferică. Astfel, atunci când mușchii respiratori obosec, scade perfuzia mușchilor locomotori; se creează astfel o „concuranță” între mușchii periferici și respiratori, limitând capacitatea de efort.

Pentru a combate eficient dispneea și intoleranța la efort, trebuie dezvoltate **strategii de creștere a capacității ventilatorii** (de exemplu, bronhodilatatoare) și/sau de **reducere a cererii ventilatorii** (de exemplu, antrenament fizic sau oxigen). Acest antrenament fizic se poate adresa tuturor grupelor musculare (exemplu: antrenament muscular generalizat) sau specific mușchilor respiratori.

Când forța mușchilor respiratori este alterată moderat-sever, apar semne clinice sugestive, care ar trebui să conducă la o investigație a mușchilor respiratori. În practica clinică, aceasta se realizează indirect prin *măsurarea presiunilor maxime voluntare inspiratorii și expiratorii (PImax, PEmax)* sau prin *sniff-test*.

Antrenamentul mușchilor respiratori

Un antrenament specific al mușchilor respiratori nu este justificat decât dacă pacienții prezintă o slăbiciune musculară respiratorie dovedită (presiunea inspiratorie maximă PImax mai mic de 60 cm H₂O) însoțită sau nu de simptome clinice (dispnee, hipercapnie, limitarea capacității de exercițiu)^{1,35}.

Recomandările generale sunt ca antrenamentul mușchilor inspiratori să se desfășoare la o intensitate de 30-60% de la PImax.

Modalitatea de antrenament în forță pare să fie mai eficientă decât cea de rezistență asupra forței mușchilor respiratori, dispneei și capacității de exercițiu³⁵.

Antrenamentul specific al mușchilor respiratori (**RMT - Respiratory muscle training**) poate fi împărțit în: antrenament de mușchi inspiratori (**IMT - Inspiratory muscle training**) și antrenament de mușchi expiratori (**EMT - Expiratory muscle training**).

În funcție de modul de realizare, antrenamentul poate fi de forță sau contra unei rezistențe (constând în serii de expirații sau inspirații repetate contra unei rezistențe crescute) sau de anduranță (ventilație forțată menținută mai multe minute)³⁷.

Antrenamentul mușchilor respiratori poate fi continuu sau de tip interval training. Cel mai probabil este însă că pacienții sunt dispuși să adere mai ușor la un program de tip interval training decât la unul continuu¹⁸.

Există trei tipuri de tehnici descrise:

1) Respirația contra unei rezistențe - Pflax (figura 1): antrenament care constă într-o serie de inspirații și expirații repetate împotriva unei rezistențe crescute (orificiu cu diametru fix pe circuitul inspirator); sunt 6 niveluri de rezistență. Este o tehnică ce depinde de debitul respirator. Se poate utiliza, de exemplu, 10 până la 15 minute pe zi pe toată durata programului de reabilitare¹. Avantajul acestei tehnici este că permite antrenarea unei rezistențe pe parcursul întregii inspirații, iar dezavantajul este că această rezistență depinde de debitul respirator^{1,57}.

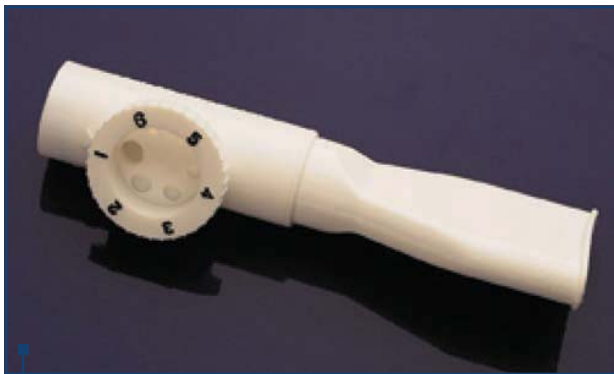


Figura 1. Dispozitiv Pflex



Figura 2. Dispozitiv Treshold – IMT (Inspiratory Muscle Training)



Figura 3. Antrenament pentru mușchii inspiratori cu Treshold-IMT

2) **Respirația cu valva inspiratorie la prag – Treshold:** este o respirație împotriva unei rezistențe dată de o valvă cu arc, unidirecțională, care nu lasă să treacă fluxul decât peste o anumită presiune respiratorie. Este o tehnică independentă de debit, dar care necesită un efort respirator pentru a debloca valva. Presiunea se reglează ușor, prin simpla rotație a capătului distal. Se utilizează 15-30 minute/zi, continuu sau în interval-training⁵⁶.

Dispozitivul pentru antrenamentul mușchilor inspiratori - **Treshold IMT Inspiratory Muscle Training (figurile 2, 3)** are un nivel de rezistență de la 7 la 41 cm H₂O, cu gradații din 2 în 2 cm H₂O. Nivelul de presiune recomandat este de minimum 30% din P_{Imax}⁵⁶.

Dispozitivul pentru antrenamentul mușchilor expiratori - **Treshold PEP Positive Expiratory Pressure (figura 4)** are același sistem de valvă unidirecțională independentă de flux, care se deschide odată cu expirul pacientului; se creează astfel o presiune pozitivă care ține deschise căile aeriene și permite secrețiilor bronșice să fie exteriorizate în timpul tusei⁵⁶. Are un nivel de rezistență de la 4 la 20 cm H₂O, cu gradații din 1 în 1 cm H₂O.

Avantajul acestor dispozitive este nivelul de rezistență independent de debitul respirator, ușurința utilizării (indiferent de poziția pacientului) și faptul că poate fi folosit la domiciliu^{37,56}.

Un studiu cu dispozitivul Treshold IMT a evidențiat că după 5 săptămâni de antrenament a existat o creștere a P_{Imax}, o ameliorare a dispneei și a distanței parcurse la TM6M (Testul de mers de 6 minute)⁵⁸.

3) **Antrenamentul prin hiperventilație isocapnică**

că sau antrenamentul de anduranță: este o tehnică ce constă în ventilație forțată la debit crescut susținută timp de mai multe minute. Respirația se face într-un aparat (**SpiroTiger - figura 5**) care se aseamănă unui pneumotahograf, la capătul căruia este plasat un sac corespunzător cu 50% din capacitatea vitală, care asigură isocapnia. Se poate utiliza de 3-5 ori/ săptămână, exerciții timp de 10-15 minute⁵⁵. Metodele de antrenament în anduranță recomandă un nivel de hiperpnee reprezentând un anumit procent din ventilația maximală voluntară (în general, 60%)⁵⁴. Este utilizat în principal pentru antrenament în centrele de reabilitare.

Avantajul acestei metode este, probabil, asemănarea cu condițiile de lucru ale mușchilor respiratori în timpul exercițiului, adică contracții rapide (frecvență respiratorie crescută) împotriva unei rezistențe relativ scăzute (căile respiratorii și cutia toracică)⁵⁴.

Scherer a arătat că la un grup de 15 pacienți cu BPOC moderat-sever antrenamentul în hiperpnee isocapnică a dus la îmbunătățirea anduranței mușchilor respiratori, a dispneei, performanței la efort și calității vieții¹⁷.

Un alt dispozitiv mai recent introdus și utilizat pentru antrenamentul de anduranță al mușchilor inspiratori este **POWERbreathe (figura 6)**. Este un dispozitiv care conține o valvă activată electronic ce opune o rezistență la inhalare și care se poate adapta automat la creșterea forței mușchilor inspiratori la începutul fiecărei sesiuni de antrenament. Unul din avantajele este că rezultatele antrenamentului sunt afișate pe un ecran, permițând monitorizarea și optimizarea tehnicii de antrenament. Se efectuează cicluri de câte 30 de respirații de două ori pe zi⁶¹.



Figura 4. Dispozitiv Treshold PEP (Positive Expiratory Pressure)



Figura 5. Dispozitiv SpiroTiger



Figura 6. Dispozitiv POWERbreathe

Tabelul I Rezultatele antrenamentului mușchilor respiratori^{34,35}

Metaanaliză Looters 2002	Metaanaliză Gosselink 2011
15 studii 200 pacienți / 183 control Efecte pozitive: - dispnee (TDI: +2.7) - P _{lmax} (+10.5 cm H ₂ O) Capacitate de exercițiu -efect limitat (p=0.11)	32 studii 430 pacienți / 400 control Efecte pozitive : - dispnee (TDI : +2.8, BORG -0.9) - P _{lmax} (+13 cm H ₂ O) - calitatea vieții (+3.8 U) Capacitatea de exercițiu: - TM6M (+32 m) - fără efect asupra capacității maxime de efort

Beneficiile antrenamentului mușchilor respiratori în BPOC

Primele metaanalize efectuate (Looters 2002 etc.) au demonstrat efectul pozitiv al antrenamentului mușchilor respiratori asupra forței și anduranței mușchilor respiratori, precum și asupra dispneei, dar nu au reușit să pună în evidență vreun efect asupra toleranței la efort³⁴. Ultima metaanaliză efectuată de Goselink în 2011 a luat în calcul 32 de studii randomizate, grup-control, conducând către următoarele rezultate (tabelul I): IMT a avut drept efect ameliorarea forței mușchilor respiratori (P_{lmax} a crescut cu 13 cm H₂O), creșterea distanței la TM6M cu 32 m, reducerea dispneei (-0.9 puncte pe scala BORG și +2.8 U pe scala TDI - Transition Dispnea Index) și îmbunătățirea calității vieții (+3.8 unități). Capacitatea funcțională de exercițiu a tins să se îmbunătățească la pacienții cu slă-

biciune musculară respiratorie (P_{lmax}<60 cm H₂O) la care s-a efectuat IMT și un program general de antrenament fizic³⁵.

Durata antrenamentului a variat în diferite studii, de la 8 săptămâni până la un an. Într-un studiu care a utilizat antrenamentul mușchilor inspiratori de o manieră intensă și de scurtă durată (8 săptămâni, de 3 ori/săptămână) s-au obținut rezultate favorabile asupra P_{lmax}, distanței parcurse la TM6M și senzației de lipsă de aer¹³.

Din păcate, efectele pozitive ale IMT asupra dispneei și toleranței la efort se deteriorează progresiv, pentru a dispărea la un an după antrenamentul inițial; ele se mențin, în schimb, dacă există un program de întreținere de lungă durată. Grupul lui Weiner, care a urmărit rezultatele IMT pe un an de zile, a ajuns la concluzia că beneficiile unui antrenament intensiv inițial de 3 luni se pierd

în primele 6-12 luni, dacă nu se efectuează antrenament de menținere¹⁵.

IMT s-a dovedit eficient atât singur, cât și combinat cu programele de antrenament fizic generalizat. Atunci când IMT a fost adăugat unui program de exerciții pe bicicletă ergonomică cu durată de 8 săptămâni, rezultatul a fost că în grupul IMT au crescut pe lângă P_Imax și parametrii la testul cardiopulmonar de efort: puterea maximă și consumul de oxigen¹⁴. Un alt studiu a adăugat IMT la un program de reabilitare pulmonară de 6 luni, care a dus la creșterea P_Imax, a distanței la TM6M, diminuarea senzației de dispnee și a scorului SGRQ²¹.

O'Brien a efectuat o comparație între IMT singur și exercițiu, IMT combinat cu exercițiu versus exercițiu. Concluzia a fost că în cazul IMT + exercițiu există o îmbunătățire a P_Imax și a volumului tidal maxim în timpul exercițiului, comparativ cu exercițiul singur¹⁶.

În ceea ce privește impactul IMT asupra zilelor de spitalizare, Beckerman a desfășurat un program de antrenament de mușchi inspiratori progresiv de la 15% la 60% din P_Imax pe o perioadă de 12 luni, comparativ cu un grup control și a constatat că în grupul IMT perioada de spitalizare a fost redusă cu 2,5 zile¹⁹.

Atunci când IMT a fost comparat cu alte intervenții de reabilitare (de exemplu, educația terapeutică), s-au constatat rezultate semnificativ pozitive ale forței și duranței mușchilor inspiratori, precum și ale dispneei, pentru participanții la IMT, comparativ cu grupul care a primit doar educație terapeutică¹⁶. IMT și-a dovedit superioritatea și comparativ cu suplimentele nutriționale, după cum o demonstrează analiza lui Vargas⁴⁷.

Într-o altă cercetare care a urmărit la pacienți cu BPOC moderat-sever efectele LABD (long action bronchodilators), LABD + exercițiu generalizat și LABD + exercițiu + IMT, s-a ajuns la concluzia că cea mai eficientă a fost ultima asociație, care a dus la beneficii cumulate asupra percepției dispneei și a distanței parcurse la TM6M²⁴.

Reantrenamentul specific al mușchilor expiratori a fost cercetat în mai puține studii³⁷. Într-un program cu o durată de 3 luni, Wiener a arătat că antrenamentul mușchilor expiratori a dus la o creștere a P_Emax și a distanței parcurse la TM6M, fără efect însă asupra dispneei. Un alt studiu scurt de 5 săptămâni care a utilizat o valvă Threshold expiratorie, de 3 ori pe săptămână, la pacienți cu BPOC foarte sever, a avut efecte benefice, îmbunătățind simptomele și calitatea vieții²².

Același grup (Wiener) a efectuat un studiu pe un lot relativ mic de pacienți la care a comparat antrenamentul mușchilor expiratori cu al mușchilor inspiratori, precum și cu cel combinat (IMT+EMT), ajungând la concluzia că adăugarea antrenamentului mușchilor expiratori la cel al mușchilor inspiratori nu aduce nici un beneficiu suplimentar²³.

În momentul de față nu sunt încă suficiente date în ceea ce privește rezultatele antrenamentului de mușchi expiratori, acesta fiind folosit mai ales pentru stimularea drenajului secrețiilor bronșice.

Antrenamentul mușchilor respiratori în alte patologii

Un alt domeniu în care a fost utilizat și cercetat antrenamentul mușchilor respiratori este insuficiența cardiacă, un studiu recent analizând efectul a 12 săptămâni de IMT la un grup de pacienți cu insuficiență cardiacă cu funcție sistolică preservată. Rezultatele au fost: îmbunătățirea capacității de efort (parametrii testului cardio-pulmonar de efort și TM6M) și a calității vieții⁴⁸. O metaanaliză a 7 studii case-control randomizate care au folosit IMT în insuficiența cardiacă cronică a pus în evidență creșterea P_Imax (cu 23,3 cm H₂O) și a distanței parcurse la TM6M (cu 69 m). IMT a arătat un beneficiu asupra consumului de oxigen de vârf doar dacă a fost realizat pe o perioadă de 12 săptămâni⁴⁹.

Extinderea indicațiilor IMT s-a realizat și în prevenția complicațiilor pulmonare în chirurgia cardio-toracică, după cum a demonstrat studiul lui Huzzelbos. După chirurgie coronară, pacienții care au efectuat IMT preoperator (zilnic, threshold IMT), pe o durată medie de 29,7 zile, au avut o scădere semnificativ statistică a complicațiilor pulmonare postoperatorii și a duratei spitalizării³⁸.

La pacienții atinși de maladii neuromusculare, deși sunt câteva studii³⁹⁻⁴⁵ care au pus în evidență efecte benefice în ceea ce privește simptomele clinice, eficacitatea tusei și calitatea vieții, recomandările actuale nu sunt în favoarea utilizării de rutină a antrenamentului de mușchi respiratori la acești pacienți³⁶.

La pacienții cu fibroză chistică, puținele studii efectuate până în prezent au eșuat în a demonstra o evidență clară. Impactul asupra calității vieții, dispneei și toleranței la efort nu este bine definit^{50,51}. Totuși, fiecare caz trebuie evaluat individual.

Și în ceea ce privește eficacitatea antrenamentului mușchilor respiratori în sevrul de ventilator, datele sunt controversate. O analiză recentă a arătat că, deși IMT îmbunătățește forța mușchilor respiratori, aceasta nu duce la scurtarea duratei ventilației mecanice sau la creșterea succesului sevrajului de ventilator sau a supraviețuirii⁵². Poate, în schimb, ameliora volumul tidal într-un studiu ce a folosit threshold inspirator, la o încărcare de 40% din P_Imax⁵³.

În concluzie, antrenamentul mușchilor respiratori reprezintă o soluție terapeutică accesibilă, relativ ușor de utilizat, fără efecte adverse. Rezultatele studiilor până în acest moment sunt favorabile, în special în BPOC, și continuă să se acumuleze date în acest domeniu. ■

1. Surpase P. et Groupe Alveole : Rehabilitation respiratoire: *Guide pratique*, Ed. Imothepe, 2008.
2. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, Make B, Rochester CL, Zuwallack R, Herrerias C. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AAVPR Evidence Based Clinical Practice Guidelines, *Chest* 2007; 131:4-42.
3. ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation, *Am J Respir Crit Care Med* 2006, vol 173: 1390-1413.
4. Troosters and all, Rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Resp Mon*, 2006, 38: 337-358.
5. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001; 56: 721-726.
6. Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, Tsunenari T, Maeda H, Yokoyama M. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest*. 1995 May; 107(5):1232-6.
7. Reid WD, Belcastro AN. Time course of diaphragm injury and calpain activity during resistive loading. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1801-1806.
8. Killian KJ, Jones NL. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin.Chest Med* 1988 Jun 9(2) 237- 248.
9. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, Sangenis M, Broquetas JM, Casan P, Gea J. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Dec 1; 166(11):1491-7.
10. Crisafulli E, Costi S, Fabbri LM, Clini EM. Respiratory muscles training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007 March; 2(1): 19-25.
11. Clini E, Costi S. Inspiratory Muscle Training: A Way to Breathe More Easily. *Respiration*. 2006; 73(2):143-4.
12. Fry DL, Hyatt RE. Pulmonary mechanics: a unified analysis of the relationship between pressure, volume and gas flow in the lungs of normal and diseased human subjects. *Am J Med* 1960; 29: 672-689.
13. Hill K, Jenkins SC, Philippe DL, Cecins N, Shepherd KL, Green DJ, Hillman DR, Eastwood PR. High-intensity inspiratory muscle training in COPD. *Eur Respir J*. 2006 Jun; 27(6):1119-28.
14. Wanke T, Formanek D, Lahrmann H, Brath H, Wild M, Wagner C, Zwick H. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 1994 Dec; 7(12):2205-11.
15. Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Maintenance of inspiratory muscle training in COPD patients: one year follow-up. *Eur Respir J*. 2004 Jan; 23(1):61-5.
16. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008 Mar-Apr; 28(2):128-41.
17. Scherer TA, Spengler CM, Owassapian D, Imhof E, Boutellier U. Respiratory muscle endurance training in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity, dyspnea, and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov; 162(5):1709-14.
18. Shoemaker MJ, Donker S, Lapoe A. Inspiratory Muscle Training in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The State of the Evidence. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2009 Sep; 20(3):5-15.
19. Beckerman M, Magadle R, Weiner M, Weiner P. The effects of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. *Chest* 2005; 128(5):3177-3182.
20. Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Specific Expiratory Muscle Training in COPD. *Chest*. 2003 Aug; 124(2):468-7321.
21. Magadle R, McConnell AK, Beckerman M, Weiner P. Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients. *Respir Med*. 2007; 101(7):1500-5.
22. Mota S, Güell R, Barreiro E, Solanes I, Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Casan P, Gea J, Sanchis J. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. *Respir Med*. 2007 Mar; 101(3):516-24.
23. Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Comparison of specific expiratory, inspiratory, and combined muscle training programs in COPD. *Chest*. 2003 Oct; 124(4):1357-64.
24. Weiner P, Magadle R, Berar-Yanay N, Davidovich A, Weiner M. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD. *Chest*. 2000 Sep; 118(3):672-8.
25. Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:479-484.
26. Pinet C. Structure, action et recrutement à l'exercice des muscles respiratoires. *Rev. Mal. Respir* 2005; 22:2S9-2S18.
27. Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J*. 2005 Jan; 25(1):186-99.
28. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1; 164(5):770-7.
29. Laghi F, Tobin MJ. State of the Art. Disorders of the Respiratory Muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Vol 168: 10-48.
30. Gayan-Ramirez G, Koulouris N, Roca J, Decramer M. Respiratory and skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*, 2006, 38, 201-223.
31. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, Félez M, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999 Feb; 13(2):371-8.
32. Levine S, Gregory C, Nguyen T, et al. Bioenergetic adaptation of individual human diaphragmatic fibers to severe COPD. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1205-1213.
33. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr; 161(4 Pt 1):1179-84.
34. Lötters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2002 Sep; 20(3):570-6.
35. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J*. 2011 Feb; 37(2):416-25.
36. Troosters T, Gosselink R, Matecki S, Decramer. Evaluation et reentrainement des muscles respiratoires dans un programme de réhabilitation. În: *La réhabilitation du malade respiratoire chronique*, sub redacția Christian Prefaut, Gregory Ninot, Ed. Elsevier Masson 2009.
37. Berteanu M, Iliescu A, Dumitru L. Fiziokinetoterapia în afecțiunile respiratorii. Capitol în: *Tratat de Reabilitare Pulmonară* sub redacția Voicu Tudorache, Sinziana Lovin, Marlyce Friesen, Ed Mirton, Timișoara 2009.
38. Hulzebos EH, Helder PJ, Favié NJ, De Bie RA, Brutel de la Riviere A, Van Meeteren NL. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Oct 18; 296(15):1851-7.
39. Wanke T, Toifl K, Merkle M, Formanek D, Lahrmann H, Zwick H. Inspiratory muscle training in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. 1994 Feb; 105(2):475-82.
40. Koessler W, Wanke T, Winkler G, Nader A, Toifl K, Kurz H, Zwick H. 2 Years' experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders. *Chest*. 2001 Sep; 120(3):765-9.
41. Fregonezi GA, Resqueti VR, Güell R, Pradas J, Casan P. Effects of 8-week, interval-based inspiratory muscle training and breathing retraining in patients with generalized myasthenia gravis. *Chest*. 2005 Sep; 128(3):1524-30.
42. Weiner P, Gross D, Meiner Z, Ganem R, Weiner M, Zamir D, Rabner M. Respiratory muscle training in patients with moderate to severe myasthenia gravis. *Can J Neurol Sci*. 1998 Aug; 25(3):236-41.
43. Gosselink R, Kovacs L, Ketelaer P, Carton H, Decramer M. Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Jun; 81(6):747-51.
44. Inzelberg R, Peleg N, Nisipeanu P, Magadle R, Carasso RL, Weiner P. Inspiratory muscle training and the perception of dyspnea in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2005 May; 32(2):213-7.
45. Kieflbeck B, Lagerstrand L, Mattsson E. Inspiratory muscle training in patients with prior polio who use part-time assisted ventilation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Aug; 81(8):1065-71.
46. Nield MA. Inspiratory muscle training protocol using a pressure threshold device: effect on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Jan; 80(1):100-2.
47. Vargas M, Puig A, de la Maza M, Morales P, Vargas D, Bunot B, Gattás V, Hirsch S. Patients with chronic airflow limitation: effects of the inspiratory muscle training with threshold load valve, built with appropriate technology, associated to nutritional support. *Rev Med Chil*. 1995 Oct; 123(10):1225-34.
48. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Schmid JP, Vergara P, Ramón JM, Mascarell B, Sanchis J, Chorro FJ, Núñez J. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Jul 17. [Epub ahead of print].
49. 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 Aug; 99(2):762-71.
50. Reid WD, Geddes EL, O'Brien K, Brooks D, Crowe J. Effects of inspiratory muscle training in cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2008 Oct-Nov; 22(10-11):1003-13.
51. Houston BW, Mills N, Solis-Moya A. Inspiratory muscle training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8; 4):CD006112.
52. Moodie L, Reeve J, Elkins M. Inspiratory muscle training increases inspiratory muscle strength in patients weaning from mechanical ventilation: a systematic review. *J Physiother*. 2011; 57(4):213-21.
53. Condessa RL, Brauner JS, Saul AL, Baptista M, Silva AC, Vieira SR. Inspiratory muscle training did not accelerate weaning from mechanical ventilation but did improve tidal volume and maximal respiratory pressures: a randomised trial. *J Physiother*. 2013 Jun; 59(2):101-7.
54. Verges S. Les muscles respiratoires chez le sujet sain et le patient: necessittents-ils un entrainement specifique? *Profession Kinesitherapeute*. Nr 16:19-24.
55. www.spirotiger.net
56. www.threshold.respirionics.com
57. www.pflex.respirionics.com
58. C. Lisboa, V. Muñoz, T. Beroiza, A. Leiva, E. Cruz. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads with a threshold device. *Eur Respir J*, 1994, 7, 1266-1274.
59. Gologanu D. Dynamic hyperinflation - the main mechanism of decreased exercise tolerance in patients with COPD. *Pneumologia*. 2013 Mar-Jun; 62(2):102-5.
60. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med*. 1991 Sep 26; 325(13):917-923.
61. www.powerbreathe.com
62. Decramer M. Response of the respiratory muscles to rehabilitation in COPD. *J Appl Physiol*. 2009 Sep; 107(3):971-6.