

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**Efeitos da Dinâmica da Pressão Abdominal na Modulação do Retorno Venoso
de Membros Inferiores e em Parâmetros Hemodinâmicos Centrais em
Indivíduos Saudáveis e Pacientes com Insuficiência Cardíaca**

FERNANDA MACHADO BALZAN

Professora Orientadora: Dra. Nadine Clausell

Professora co-orientadora: Dra. Angela Maria Vicente Tavares

Porto Alegre, outubro de 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**Efeitos da Dinâmica da Pressão Abdominal na Modulação do Retorno Venoso
de Membros Inferiores e em Parâmetros Hemodinâmicos Centrais em
Indivíduos Saudáveis e Pacientes com Insuficiência Cardíaca**

FERNANDA MACHADO BALZAN

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares para
Obtenção do título de Doutor em
Ciências Cardiovasculares

Professora Orientadora: Dra. Nadine Clausell

Professora co-orientadora: Dra. Angela Maria Vicente Tavares

Porto Alegre, outubro de 2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciência da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do

Sul e _____ em 01/10/2013, pela Comissão Examinadora

constituída por:

Prof. Daniel Umpierre

Prof. Andréia Biolo

Prof. Pedro Dal Lago

CIP - Catalogação na Publicação

Machado Balzan, Fernanda

Efeitos da Dinâmica da Pressão Abdominal na Modulação do Retorno Venoso de Membros Inferiores e em Parâmetros Hemodinâmicos Centrais em Indivíduos Saudáveis e Pacientes com Insuficiência Cardíaca / Fernanda Machado Balzan. -- 2013.

96 f.

Orientadora: Prof^a Nadine Clausell.

Coorientadora: Angela Vicente Tavares.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. diafragma. 2. exercícios respiratórios. 3. contração muscular. 4. exercício. 5. insuficiência cardíaca. I. Clausell, Prof^a Nadine, orient. II. Vicente Tavares, Angela, coorient. III. Título.

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

DEDICATÓRIA

“ Por muito tempo achei que ausência é falta, e lastimava, ignorante, a falta. Hoje não a lastimo. A ausência é um estar em mim e sinto-a, branca, tão pegada, aconchegada em meus braços, que rio e danço e invento exclamações alegres, porque ausência, essa assimilada, ninguém a rouba mais de mim”.

(Carlos Drummond de Andrade)

Em memória ao meu eterno mestre, Prof Jorge Pinto Ribeiro.

AGRADECIMENTOS

Ao programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS, cuja estrutura e organização foram fundamentais na realização deste projeto de doutorado.

À querida e eficiente Sirlei Ferreira Reis pela amizade e estímulo ao crescimento pessoal.

À equipe do laboratório de fisiopatologia do Exercício (LAFiEx), em especial às colegas pela inestimável amizade e auxílio nas coletas de dados.

Em especial a minha orientadora professora Dra. Nadine Oliveira Clausell pelo incentivo, oportunidade e apoio irrestrito até o último momento, permitindo a continuidade deste projeto.

A minha co-orientadora Dra. Angela Maria Vicente Tavares pela paciência, auxílio e dedicação demonstrada na realização dos exames ecográficos.

À equipe da engenharia biomédica do HCPA pela contribuição intelectual e tecnológica indispensável para realização deste projeto, em especial aos engenheiros Paulo Roberto Stefani Sanches e Danton Pereira da Silva Junior pelo auxílio e paciência na execução dos intermináveis pedidos.

Ao Prof. Danilo Berton pela contribuição intelectual, incentivo e incansável auxílio na finalização deste projeto.

Aos meus pais que me ensinaram a importância do estudo e preceitos morais os quais foram fundamentais para a minha formação.

Em especial, ao meu marido Régis Chiarelli da Silva pela parceria no planejamento e execução das coletas que possibilitou a realização deste projeto.

Esta tese de doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS, sendo apresentada na forma de revisão da literatura e um manuscrito sobre o tema da tese:

1. Revisão da literatura
2. Artigo original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional, conforme norma dos mesmos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão da literatura

Figura 1 - Sistema de respiração em circuito fechado e equilíbrio balão-pulmão.....16

Figura 2 - Traçado do fluxo capilar pulmonar em um espectrômetro de massa.....17

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo original em inglês

Figure 1 - Flowchart of the experimental protocol.....	60
Figure 2 - Femoral venous blood flow for breathing patterns at rest and during exercise in healthy controls and HF patients group.....	69
Figure 3 - Raw data traces showing gastric and oesophageal pressure, stroke volume and cardiac output during the last 5 minute of at rest with abdominal and self-breathing in a representative subject of control group.....	70
Figure 4 - Raw data traces showing gastric and oesophageal pressure, stroke volume and cardiac output during the last 5 minute of abdominal and self-breathing at rest in a representative subject of HF group.....	72
Figure 5 - Pearson correlation between the differences in gastric pressure and stroke volume at rest for the healthy controls group.....	73
Figure 6 - Raw data traces showing gastric and oesophageal pressure, stroke volume and cardiac output during the last 5 minute of knee extension exercise with abdominal and self-breathing in a representative subject of control group.....	77
Figure 7 - Raw data traces showing gastric and oesophageal pressure, stroke volume and cardiac output during the last 5 minute of knee extension exercise with abdominal and self-breathing in a representative subject of HF group.....	78

LISTA DE TABELAS

Artigo original em inglês

Table 1 - Participants' characteristics.....	64
Table 2 - Pulmonary pressure associated with each breathing pattern with and without knee extension exercise.....	66
Table 3 - Femoral arterial blood flow and venous cross sectional area for breathing patterns and during knee extension exercise.....	67
Table 4 - Femoral venous blood flow and venous cross sectional area for breathing patterns and during knee extension exercise.....	68
Table 5 - Central hemodynamic parameters during at rest and knee extension exercise.....	71
Table 6 – Metabolic and ventilatory parameters according breathing pattern at rest and during knee extension exercise.....	74
Table 7 – Dyspnea and lower limb Borg scale values with breathing and knee extension exercise.....	80
Table 8 – Dyspnea and lower limb Borg scale by time to exhaustion values with knee extension exercise.....	81
Table 9 – Esophageal pressure and MRR pre and post protocol.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC	Débito Cardíaco
Cols	Colaboradores
DPG	Enzima 2,3 - difosfoglicerato
FMI	Fraqueza Muscular Inspiratória
FR	Frequência Respiratória
IC	Insuficiência Cardíaca
IL β	Interleucina beta
N ₂	Nitrogênio
N ₂ O	Óxido Nitroso
NYHA	Classe funcional da associação americana de Nova York (New York Heart Association)
O ₂	Oxigênio
Pab	Pressão Abdominal
PGD-1 α	Peroxisome Proliferator-activated Receptor Coactivator 1alpha
PI _{max}	Pressão Inspiratória Máxima
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TMI	Treinamento Muscular Inspiratório
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
VAC	Volume de ar Corrente
VCI	Veia Cava inferior
VO ₂	Consumo Máximo de Oxigênio
VS	Volume Sistólico

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	6
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	9
I. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
INTRODUÇÃO	12
Bomba abdominal Circulatória.....	14
Pressão transdiafragmática, Pressão abdominal e bomba circulatória.....	18
Regulação do fluxo sanguíneo muscular durante exercício	22
Atuação da bomba muscular periférica no fluxo sanguíneo	23
Fisiopatologia da IC	26
Fadiga muscular ao exercício e dispneia na IC.....	30
Desencadeantes pulmonares da dispneia e fadiga na IC.....	31
Alterações da função e mecânica pulmonar de pacientes com IC.....	32
Limitação ao exercício por anormalidades da musculatura periférica na IC	35
Redução do fluxo sanguíneo muscular em pacientes com IC	37
Efeito da Bomba Periférica em pacientes com IC.....	38
CONCLUSÕES	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
RACIONAL DO ESTUDO	48
HIPÓTESE	50
OBJETIVOS	51
II. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	52
III. APÊNDICE.....	93
Apendice 1 - termo de consentimento livre e esclarecido.....	93

**Efeitos da Dinâmica da Pressão Abdominal na Modulação do Retorno Venoso
de Membros Inferiores e em Parâmetros Hemodinâmicos Centrais em
Indivíduos Saudáveis e Pacientes com Insuficiência Cardíaca**

INTRODUÇÃO

Os músculos abdominais são tradicionalmente considerados como músculos expiratórios. A contração desses músculos também aumenta a pressão intra-abdominal e causa uma distensão passiva do diafragma, agindo sobre sua zona de aposição e promove um aumento na expansão do tórax no próximo ciclo respiratório.¹ A ação dos músculos abdominais também é considerada um mecanismo importante para o controle de fluxo sanguíneo vindo dos membros inferiores.² Em indivíduos saudáveis, o aumento da pressão abdominal exerce uma ação de bomba circulatória abdominal, capaz de atuar como um coração auxiliar.³ Além disso, movimentos cíclicos de pressão intraperitoneal também influenciam o retorno venoso hepático através da produção de fluxo sanguíneo e crescimento da circulação hepática.^{3,4}

Por outro lado, a musculatura periférica durante o exercício através de contrações rítmicas também pode interferir no fluxo sanguíneo e retorno venoso por um número grande de condições e ser responsável por 30-60% da força de condução para o fluxo sanguíneo muscular.⁵ Tornando a bomba muscular periférica importante para a resposta de hiperemia muscular no início do exercício.⁶

Nesta sequência de evidências de funcionamento dos mecanismos das bombas circulatórias, e analisando os desafios mecânicos da circulação, pode-se perceber que a grande dificuldade é fazer o sangue retornar da periferia, já que o transporte do centro até esta, depende do grande gradiente pressórico gerado pelo miocárdio e grandes vasos arteriais.⁴ Dessa forma, hipotetiza-se que uma adequada

utilização e treinamento das bombas circulatórias poderia melhorar o retorno venoso e, conseqüentemente, o desempenho cardíaco.

Em comparação aos indivíduos normais, pacientes com insuficiência cardíaca (IC), cujo coração depende de mecanismos compensatórios para manutenção de sua função de bomba tendo potencial limitado⁷, podem ser um importante modelo para estudo da interação dos mecanismos de bomba muscular periférica versus bomba ventilatória (ou abdominal) no fluxo sanguíneo venoso dos membros inferiores

Este documento pretende revisar o papel das bombas circulatória abdominal e muscular periférica no aumento de fluxo sanguíneo e retorno venoso em indivíduos saudáveis e em pacientes com IC.

O estudo em questão será de grande importância para o entendimento destes mecanismos, ao permitir a quantificação da contribuição das bombas para que se possa emendar a fundo a integração dos sistemas cardio-pulmonar-circulatório, e eventualmente o alcance de estratégias de treinamento indivíduos normais, como também tratamentos dos sintomas de pacientes com IC.

Bomba abdominal Circulatória

Vários músculos contribuem para a ventilação pulmonar. Esses músculos podem ser divididos em músculos respiratórios principais e acessórios. O diafragma e os músculos intercostais são os músculos respiratórios principais. Os músculos respiratórios acessórios auxiliam o diafragma e os intercostais quando a demanda ventilatória aumenta.¹

O diafragma possui, além da sua conhecida habilidade ventilatória, também uma função circulatória. Atualmente reconhece-se que a função circulatória do diafragma combinada com a contração dinâmica dos músculos abdominais pode agir como uma bomba circulatória, capaz de atuar como um coração auxiliar.³

Dessa forma, os músculos respiratórios são considerados também importantes para o controle de fluxo sanguíneo dos membros inferiores. Makin e cols.⁸, no final da década de 60, haviam relatado a existência de efeitos respiratórios no retorno venoso, embora reconhecessem que os mecanismos eram incertos.

A proposição de que o aparelho circulatório serve para respirar foi defendido por Mario Rigatto em ensaio publicado em 1984⁴, o qual relata a existência de seis corações acessórios: ventricular esquerdo, ventricular direito, arterial, abdominal, pulmonar e periférico. De acordo com Rigatto⁴, pode-se comparar a bomba ventilatória a um legítimo “coração”. Entendendo-se como coração qualquer compartimento vascular com variações rítmicas de suas dimensões e com válvulas capazes de direcionar o fluxo de sangue nele contido. A circulação pulmonar, como um todo, é constituída por um compartimento vascular, ritmicamente modificado em suas dimensões pelos movimentos ventilatórios, limitado, de um lado, pela válvula pulmonar, que não permite o retrocesso do sangue e, facilitado de outro lado, pela válvula mitral, que lhe dá fácil vazão. Por analogia, a cavidade abdominal, com a

veia cava inferior (VCI) constitui um compartimento vascular que varia ritmicamente suas dimensões – em função das variações cíclicas da pressão que o cerca e decorrentes dos movimentos diafragmáticos – e limitado, de um lado, pelas mais altas válvulas femorais, as quais não permitem o retrocesso do sangue, e também facilitado de outro lado, pela válvula tricúspide, que lhe dá plena vazão. Raciocínio análogo deixa claro também que os membros inferiores possuem um perfeito coração: veias valvuladas, cercadas por poderosa massa muscular que, ao se contrair, propela o sangue nelas contido. Portanto, o coração periférico, acionado por contrações dos músculos das pernas, mostra uma adaptação circulatória para aumento do débito cardíaco. O aumento de débito cardíaco, porém, compete também ao coração abdominal que devido às incursões diafragmáticas e contrações da musculatura abdominal asseguram maior retorno venoso.⁴

Em estudo posterior, foi então evidenciado pelo mesmo autor que o pulmão não bombeia apenas ar, bombeia sangue também e sua atividade como bomba circulatória tem uma expressão quantitativa importante. Para testar esta hipótese foi desenvolvido, pelo mesmo, um método ventilatório para medir o débito desta circulação capilar, o que equivale na prática a medir o débito cardíaco (DC). A partir do aperfeiçoamento da técnica de Krogh e Lindhard foi desenvolvido um sistema de respiração em circuito fechado, utilizado para mensuração do fluxo capilar pulmonar. O paciente respirava através de uma válvula bucal, a mistura gasosa contida em um balão. Esta mistura, formada por 15 % de óxido nitroso (N_2O), 40 % de O_2 e 45 % de nitrogênio (N_2), após alguns movimentos ventilatórios, equilibrava-se com o ar dos alvéolos. A partir deste ponto de equilíbrio, a amostragem do balão equivalia à amostragem do ar alveolar e um traçado era obtido, por um

espectrômetro de massa de um teste para mensuração de fluxo capilar pulmonar (figura 1).

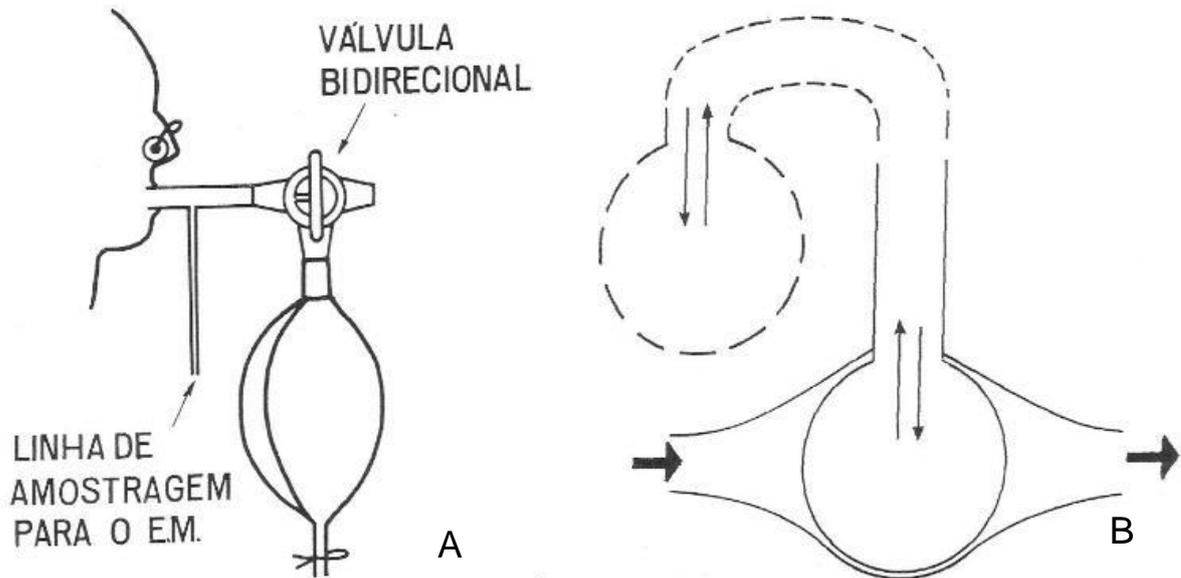


Figura 1: A) Sistema de respiração em circuito fechado, utilizado para mensuração do fluxo capilar pulmonar. B) Equilíbrio balão-pulmão (Adaptado de Rigatto, 1984).

O momento do equilíbrio gasoso pulmão-balão foi indicado pela morfologia da curva de N_2 e o momento em que se iniciava a recirculação de sangue nos pulmões foi indicado pela inflexão descendente da curva N_2O . O fluxo capilar pulmonar foi determinado pela inclinação descendente do traçado de N_2O entre os dois pontos citados, mostrando que quanto mais inclinado, havia maior remoção de N_2O do sistema pulmão-balão e maior fluxo (figura 2). Assim, foi verificado, usando um volume de ar corrente (VAC) entre duas a três vezes o volume normal e empregando frequências respiratórias (FR) crescentes, que o fluxo de sangue pelos pulmões aumentava com o aumento da FR. Correlação positiva foi encontrada entre a velocidade de fluxo sanguíneo e FR nestes indivíduos.² A redução da FR de eupneia para apneia, diminuiu o fluxo sanguíneo sistêmico em 10%. A adição de FR da eupneia para taquipneia produziu aumento de fluxo.²

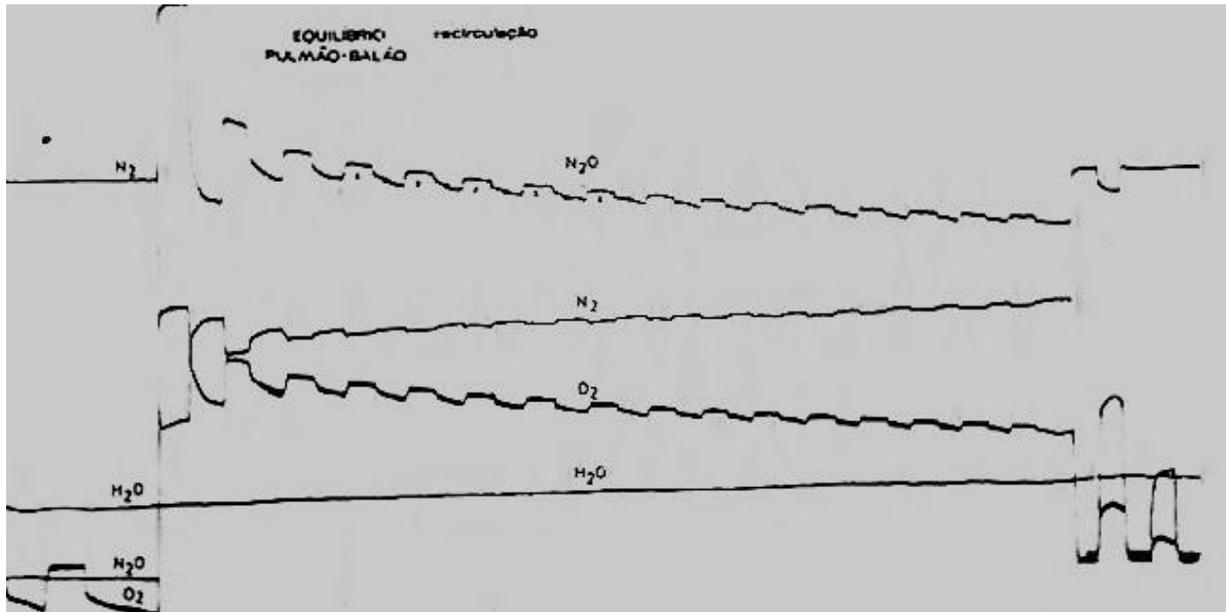


Figura 2: Traçado obtido, a partir do espectrômetro de massa, em um teste para mensuração de fluxo capilar pulmonar (Aptado de Rigatto, 1884).

Com esse aumento notável, considerou-se que o propulsor foi a bomba ventilatória e que esta poderia adicionar importante volume à circulação sanguínea sistêmica.⁵⁶ Este aumento é normalmente utilizado durante o exercício em função do aumento do VAC e da FR que, espontaneamente, ocorrem nesta circunstância. Em face de crescentes cargas de trabalho, esta incorporação de fluxo sanguíneo, gerado pela bomba ventilatória, decresce gradativamente até um ponto em que novos aumentos da FR e do VAC nada mais acrescentam ao débito circulatório. É interessante observar que este ponto é o que corresponde ao limiar anaeróbio cerca de 3000 ml de consumo de O_2 (VO_2) por minuto em indivíduos fisicamente aptos sem treino.^{2,4}

Rigatto também relatava sobre a possibilidade de que os movimentos cíclicos de pressão intraperitoneal influenciam o retorno venoso hepático. Segundo este autor, um atleta treina o seu fígado tanto quanto treina os seus músculos, sendo o crescimento da circulação hepática uma característica do bom condicionamento físico.⁴

Pressão transdiafragmática, Pressão abdominal e bomba circulatória

A pressão transdiafragmática é definida como a diferença entre a pressão pleural e a pressão abdominal e, na prática, é geralmente equivalente a diferença entre pressão esofágica e pressão abdominal (Pab). Considerando que o diafragma é um músculo em que a contração simultaneamente reduz a pressão esofágica e aumenta a pressão abdominal, um aumento na pressão transdiafragmática é, em princípio, o resultado da contração diafragmática.⁹ A musculatura abdominal é considerada tradicionalmente como músculo expiratório, porém em razão da sua inserção anatômica, através da sua contração também aumenta a pressão intra-abdominal, proporcionando no próximo ciclo respiratório uma maior expansão da caixa torácica ao agir sobre a zona de aposição do diafragma e promover distensão passiva do diafragma. Esta ação insuflante dos músculos abdominais pode contrabalancear ou mesmo dominar sua força desinsuflante.¹

Recentemente foi demonstrado que a elevação na Pab através do diafragma descendente foi capaz de causar deslocamento de sangue do leito vascular esplênico para as extremidades em aproximadamente 5 ml/cm H₂O em indivíduos saudáveis. Aliverti e colaboradores (cols)³ estimaram que em 1-s de “sístole” com uma Pab de 100 cm H₂O, seguido por 2-s “diástole”, deve produzir um volume sistólico (VS) de 250-400 ml e um DC de 5-8 l/min, com uma frequência de 20/min.

As mudanças sanguíneas foram quantificadas em indivíduos normais por medição do volume sanguíneo do tronco com pletismografia optoeletrônica e corporal total durante contrações do músculo diafragma e abdome. O aumento na pressão abdominal resultou em rápido esvaziamento, provavelmente do fígado. Com o esvaziamento, o fluxo da veia hepática aumentou a pressão sanguínea em sua entrada na VCI. Segundo os autores, em uma parada cardíaca sistólica, o

sincronismo apropriado da compressão abdominal poderia produzir um débito de 6 l/min.³

Por conseguinte, a bomba ventilatória é reconhecida como propulsora de sangue pulmonar e participante de mecanismos compensatórios que impedem a concentração sanguínea nas extremidades, auxiliando no retorno do sangue para o coração. Em uma pessoa em posição ortostática, acima de 70% do volume sanguíneo circulante está localizado abaixo do coração, com a maior parte estocada nos vasos venosos. Visto que as camadas das veias distendem-se prontamente, e o sistema venoso trabalha em regime de baixa pressão, pequenos aumentos na pressão transmural do vaso devido à movimentação diafragmática podem afetar o fluxo sanguíneo.^{8,10}

Efeitos da respiração em diferentes manobras na velocidade de fluxo e pressão da VCI foram mensurados em quatro indivíduos saudáveis. Durante a inspiração torácica, a queda das pressões intratorácica e intra-abdominal provocou aumento transitório na velocidade de fluxo ao coração, caindo novamente durante a expiração. Durante a inspiração abdominal, a velocidade de fluxo da VCI reduziu para próximo de zero e com expiração, a pressão na VCI aumentou abruptamente. Durante todo ciclo respiratório, houve aumento na velocidade de fluxo. Com a realização de manobra de Valsalva, a velocidade de fluxo caiu abruptamente, e o mesmo ocorreu durante inspiração forçada contra glote fechada (manobra de Müller) e tosse.⁸ Porém, neste estudo, não foram quantificadas as pressões intratorácicas produzidas a cada etapa do experimento.

Willeput e cols.¹¹ mostraram que pequena elevação na pressão abdominal de 5 cm H₂O resultou na cessação completa do retorno venoso dos membros inferiores, ocorrendo a facilitação do retorno venoso somente durante expansão da caixa

torácica. Entretanto, estas observações foram feitas com indivíduos na posição supina, na qual a pressão enchimento venosa é relativamente baixa (devido à ausência de coluna hidrostática), e a capacitância de distensão do vaso é prontamente alcançada com sutis aumentos na pressão enchimento venosa. Além disso, neste estudo, as mensurações hemodinâmicas foram puramente qualitativas (por exemplo, estimativas de velocidade do fluxo sanguíneo sem correção para mudanças na área transversal do vaso). E ainda, os efeitos de diferentes padrões respiratórios no platô do retorno venoso dos membros inferiores não foram examinados.

A ação da bomba ventilatória em adição ao exercício localizado, avaliado por Miller e cols.¹⁰, mostrou que diferentes padrões respiratórios (diafragmático versus caixa torácica), poderiam mostrar respostas distintas no retorno venoso dos membros inferiores. Na posição deitada semi-inclinada, o fluxo de retorno venoso femoral foi abolido nos $\frac{3}{4}$ finais da inspiração diafragmática, porém foi maior na inspiração com predomínio caixa torácica. O retorno venoso femoral na inspiração diafragmática foi significativamente mais baixo que durante a expiração do padrão diafragmático no repouso e contração leve de panturrilha. O exercício de intensidade moderada aumentou significativamente o fluxo venoso femoral durante a inspiração diafragmática. Entretanto, o fluxo de sangue venoso femoral durante inspiração diafragmática foi significativamente mais baixo que aquele observado durante o padrão respiratório caixa torácica. Por outro lado, o fluxo venoso femoral durante a expiração com o uso do padrão diafragmático permaneceu significativamente maior que o observado durante a expiração com o padrão caixa torácica.¹⁰

Kwon e cols.¹² avaliaram o pico de velocidade de fluxo da veia femoral após 20 s do início em vinte indivíduos saudáveis. A média de pico da velocidade de fluxo

femoral foi maior durante respiração profunda e exercício. Porém, neste estudo não houve correção da velocidade de fluxo femoral para área transversa do vaso, o que se torna importante, pois as variações apresentadas no diâmetro do vaso durante diferentes padrões respiratórios podem subestimar ou superestimar a medida de escolha para verificação do retorno venoso.

Ainda em indivíduos saudáveis, Osada e cols.¹³ evidenciaram que a respiração profunda durante exercício de flexão-extensão do joelho em posição supina promoveu aumento significativo no fluxo venoso comparado em condições de repouso e/ou apneia. O fluxo venoso sanguíneo, avaliado por Doppler pulsado foi, desta vez, calculado como produto da área transversa da veia femoral, dependente do diâmetro do vaso, e velocidade integral do tempo.

Regulação do fluxo sanguíneo muscular durante exercício

A condutância vascular no músculo esquelético é regulada pela interação de fatores centrais do controle cardiovascular e fatores locais. Os fatores centrais são responsáveis pela regulação da atividade cardíaca e do tônus vascular regional. Já entre os fatores periféricos estão o controle metabólico, o controle mediado pelo endotélio vascular, o controle miogênico e a bomba muscular.¹⁴

Em geral em indivíduos saudáveis, o fluxo sanguíneo periférico pode aumentar em até vinte vezes durante exercício em relação ao repouso, o que representa um fluxo médio de 300-400 ml/min/100g. Este aumento é obtido mediante elevação do DC e decréscimo na condutância vascular em vísceras e outros tecidos inativos, e principalmente devido ao aumento na condutância vascular na musculatura esquelética em atividade.¹⁵

A rápida resposta dos vasos arteriulares na contração do músculo esquelético também sugere que mecanismos neurais devem estar envolvidos no mínimo na fase inicial da vasodilatação. A dilatação dos vasos durante a contração já foi chamada de vasodilatação funcional, em consequência das propriedades vasoativas do oxigênio, como também pela produção da variedade de produtos metabólicos.¹⁴

Além disso, a vasodilatação arteriolar rápida, adicionalmente com a ação da bomba muscular contribuem quase que instantaneamente (dentro 1s) para o aumento muscular de fluxo sanguíneo capilar.¹⁴

O aumento do fluxo sanguíneo no exercício é regulado e preservado por uma sobreposição de mecanismos. Assim, quando um único mecanismo regulatório é removido experimentalmente, outros fatores regulatórios são adequados para produzirem uma resposta relativamente normal. Similarmente, os efeitos sinérgicos

de estímulos concorrentes presentes durante contração muscular podem limitar a interpretação e análise de um único mecanismo.¹⁴

Atuação da bomba muscular periférica no fluxo sanguíneo

A contração dinâmica de grandes grupos musculares durante exercício de resistência produz respostas de deslocamento de fluxo sanguíneo favoráveis em indivíduos saudáveis. Contrações musculares rítmicas podem interferir no fluxo sanguíneo por um grande número de fatores e podem ser responsáveis por 30-60% da força de condução para o fluxo sanguíneo muscular.⁵

Várias evidências comprovam a ideia de que a circulação muscular periférica apresenta propriedade fisiológica e anatômica para garantir a capacidade de auto-perfusão.^{14,16} A bomba muscular tem uma ação fundamental para a ligação entre o aumento no metabolismo muscular e o fornecimento de oxigênio para o músculo. O termo bomba refere-se à propulsão rítmica de sangue do músculo esquelético durante a contração muscular, que facilita o retorno venoso para o coração e a perfusão muscular. O mecanismo de ação da bomba dá-se principalmente por duas formas: a diminuição da pressão venosa e o aumento da energia cinética total do sistema.¹⁵ As respostas miogênicas são intrínsecas às células musculares lisas e resultam em vasodilatação e vasoconstrição ativa em resposta à redução e ao aumento de pressão de distensão, respectivamente.¹⁴ Em primeiro lugar, a contração muscular comprime as veias, impelindo o sangue para o coração devido à orientação das válvulas venosas. Na sequência em razão do relaxamento da musculatura, ocorre uma diferença de pressão entre o compartimento venoso e o arterial, criando-se condições para o influxo arterial.¹⁵ A bomba muscular também tem sido considerada importante para a resposta de hiperemia muscular do início do exercício, embora a significância permaneça controversa segundo alguns estudos

que refutam¹⁷, enquanto outros comprovam⁶ sua contribuição. Lujemeier e cols¹⁸, encontraram um aumento no fluxo sanguíneo femoral arterial comparado à recuperação durante protocolo de exercício rítmico de extensão de joelho em intensidade leve (4-5% da contração máxima voluntária). Este incremento de fluxo arterial induzido pelo efeito da bomba muscular mostrou-se independente do efeito na pressão hidrostática venosa, já que a pressão venosa permaneceu reduzida durante a período imediato pós-exercício. Porém, durante intensidade moderada de exercício não houve nenhuma resposta à hiperemia, enquanto que na intensidade alta de exercício (60-75% da contração máxima voluntária) causou um impedimento à hiperemia.

Alguns autores contestam a afirmação de que a bomba muscular seja o principal determinante para o aumento do fluxo sanguíneo muscular durante o exercício.¹⁹ Segundo Gonzales-Alonso e cols²⁰, a comparação da vasodilatação mecanicamente induzida e a contribuição da bomba muscular esquelética para os efeitos da vasodilatação muscular foram consideradas pequenas para hiperemia sistêmica no pico de exercício.

Segundo outro estudo destes autores, nem as mudanças na magnitude do fluxo sanguíneo, nem o tempo de resposta para a hiperemia, durante uma contração muscular, foram adequadamente quantificados para serem considerados como determinantes ao aumento de fluxo.²¹ Por outro lado, Sheriff e cols¹⁶, reafirmam que a falta de aumento do fluxo sanguíneo arterial durante contrações involuntárias encontrada em alguns estudos, ocorreu devido provavelmente à instrumentação cirúrgica utilizada que produziu uma imposição ao aumento de fluxo.

Portanto, apesar das controvérsias a respeito do papel da bomba muscular periférica como principal determinante o aumento de fluxo sanguíneo no início do

exercício, há concordância quanto ao efeito, talvez não principal, para o aumento de fluxo sanguíneo nos indivíduos saudáveis. Porém, esta resposta não tem sido reproduzida em pacientes com IC, sugerindo que exista disfunção nos mecanismos de ação da bomba muscular durante exercício nestes pacientes.

Fisiopatologia da IC

A IC é desencadeada por uma anormalidade da função cardíaca em bombear sangue numa taxa proporcional às necessidades dos tecidos metabolizantes ou fazê-lo somente a partir de uma elevada pressão de enchimento.²²

Na presença de um defeito da contração miocárdica, ou uma sobrecarga hemodinâmica excessiva colocada sobre o ventrículo, ou ambos, o coração depende de três principais mecanismos compensatórios para manutenção de sua função de bomba: 1) o mecanismo de Frank Starling, no qual um aumento da pré-carga, isto é, o alongamento dos sarcomêros para fornecer uma superposição ótima entre os miofilamentos, que atua para manter a performance cardíaca; 2) o aumento da liberação de catecolaminas por nervos adrenérgicos e pela medula adrenal que aumenta a contratilidade miocárdica; 3) a hipertrofia miocárdica com ou sem dilatação das câmaras cardíacas, na qual a massa de tecido contrátil está aumentada. Inicialmente estes três mecanismos compensatórios podem ser adequados para manter o desempenho da bomba cardíaca, em nível relativamente normal, embora a contratilidade miocárdica intrínseca possa ser substancialmente reduzida. Todavia, cada um destes mecanismos tem um potencial limitado, e se o distúrbio da contratilidade miocárdica e/ou carga hemodinâmica persistirem, o coração poderá falhar subsequentemente. Deste modo, a síndrome clínica da IC ocorre em consequência das limitações e/ou falha definitiva desses mecanismos compensadores.²²

Em pacientes com IC secundárias a miocardiopatia isquêmica, hipertensão, doença miocárdica primária, doença valvular e pericardica, o débito cardíaco está, muitas vezes, deprimido e o volume de sangue sistêmico, reduzido. Quando o volume de sangue liberado no leito vascular sistêmico estiver cronicamente reduzido

e quando um ou ambos os ventrículos não ejetarem a fração normal do seu volume diastólico final, ocorrerá uma sequencia complexa de ajustes que, finalmente, resultará num acúmulo anormal de fluído. Embora muitas das manifestações clínicas da IC sejam secundárias a essa retenção excessiva de fluídos, a expansão do volume sanguíneo também constitui um importante mecanismo compensador que tende a manter o débito cardíaco, elevando a pré-carga ventricular, pois o miocárdio opera no ramo ascendente de uma curva de função deprimida e o volume diastólico final ventricular aumentado deve ser encarado como um auxílio para manter o débito cardíaco, exceto nos estados terminais da IC. A elevação do volume e da pressão diastólica final ventricular, de acordo com o mecanismo de Frank Starling, eleva a performance ventricular, porém, ao mesmo tempo, provoca congestão venosa sistêmica, aumento na pressão capilar pulmonar²³ e formação de edema periférico ou pulmonar.²²

A redistribuição do débito ventricular esquerdo é um dos numerosos mecanismos periféricos ao qual se recorre para manter o débito cardíaco limitado. A vasoconstrição, mediada em grande parte pelo sistema nervoso adrenérgico, é primariamente responsável por esta redistribuição do fluxo sanguíneo periférico, que ocorre ao se impor uma carga adicional sobre a circulação, na presença de um distúrbio na função miocárdica, impedindo que o débito cardíaco se eleve normalmente. À medida que a IC progride, ocorre, finalmente, redistribuição do débito ventricular esquerdo, mesmo no estado basal. Esta redistribuição mantém a liberação de oxigênio para os órgãos vitais, como coração e cérebro, enquanto o fluxo sanguíneo para as áreas menos críticas, como a pele, é reduzido. Ocasionalmente, sérias complicações podem resultar da redistribuição, acarretando uma grave redução no fluxo sanguíneo. Estas incluem acentuada retenção de sódio

e nitrogênio como consequência da diminuição da perfusão renal e, muito raramente, gangrena das extremidades das falanges e infarto mesentérico.²²

As alterações do controle autônomo do coração e da circulação periférica variam com o modelo e a etiologia da IC, bem como com a natureza e intensidade do estímulo provocador. Em geral, nos estágios iniciais da IC, a ativação do sistema nervoso autônomo atua para manter o débito cardíaco, aumentando a contratilidade miocárdica e elevando a frequência cardíaca; na IC grave, a vasoconstrição mediada pelo sistema nervoso simpático e pela angiotensina II circulante, tende a manter a pressão arterial e, desviar o fluxo sanguíneo dos leitos cutâneo, esplâncnico e renal para preservar a perfusão dos leitos coronários e cerebral. Em pacientes com IC moderada, estas alterações ocorrem primariamente durante o esforço, enquanto nos pacientes com IC grave, elas estão presentes mesmo em repouso. Entretanto, algumas vezes, em estágios avançados de IC, este mecanismo compensatório pode ter consequências deletérias.²²

Outro ajuste compensatório é o aumento do conteúdo de sódio vascular e a pressão intersticial elevada que resultam na retenção de sódio e água e levam ao endurecimento, espessamento e compressão das paredes vasculares sanguíneas, o que impede uma resposta vasodilatadora normal durante o esforço. A perfusão inadequada do músculo esquelético, por sua vez, leva a uma dependência mais precoce do metabolismo anaeróbio, de acidemia láctica, a um débito de oxigênio excessivo, à fraqueza e à fadiga. As veias da extremidade dos pacientes com IC estão contraídas, aparentemente em consequência da compressão pelo aumento da pressão tecidual, por substâncias venoconstritoras circulantes (noradrenalina e angiotensina II) e, em menor extensão, pela atividade do sistema nervoso simpático.

A vasoconstrição das extremidades resulta no deslocamento de sangue para o coração e pulmões.²²

Na IC, também ocorre um progressivo declínio da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, devido a um aumento da enzima 2,3-difosfoglicerato (DPG). Este desvio da curva de dissociação para a direita representa um mecanismo compensador significativo para facilitar o processo de oxigênio; o aumento do DPG, da acidose tecidual, e o tempo de circulação lento característico da IC, atuam sinergicamente para manter a liberação de oxigênio para os tecidos metabolizantes, diante de um DC reduzido.²²

Fadiga muscular ao exercício e dispneia na IC

A fadiga muscular e a dispneia são os sintomas mais comuns em pacientes com IC. A ativação de mecanismos compensatórios é responsável por várias mudanças em muitos órgãos vitais e podem gerar estes sintomas²⁴. Adaptações periféricas incluem redução de fluxo sanguíneo periférico, comprometimento da perfusão, bem como deficiência funcional, morfológica e metabólica da musculatura esquelética, distúrbios estes que aumentam o estresse cardiovascular, agravam os sintomas, e que associados a uma fisiologia pulmonar modificada e a uma ventilação ineficiente reduzem ainda mais a capacidade ao exercício.⁵

Várias razões apontam para a afirmativa de que função hemodinâmica central, em particular o coração, deva ser uma dos principais determinantes da capacidade ao exercício na IC. Entretanto, em experimento prévio, a infusão de catecolamina (dobutamina) em pacientes com IC durante repouso e exercício (com objetivo de melhora na função contrátil miocárdica) causou aumento no débito cardíaco, no fluxo sanguíneo de pernas e redução na pressão pulmonar, porém não foi observado melhora no consumo de oxigênio e produção de lactato²⁵. Estes resultados foram interpretados como uma limitação na extração de oxigênio, no entanto, um estudo subsequentemente investigou a dinâmica da entrega e utilização microvascular de O₂ aos músculos durante exercício e mostrou que uma redução de extração de O₂ foi causada primeiramente por uma menor entrega de oxigênio microvascular consequente à incapacidade da musculatura em promover uma adequada vasodilatação ao exercício.²⁶ Dessa forma, subsequentemente foi questionado o papel da função de bomba cardíaca na intolerância ao exercício. Desde a década passada, estudos descrevem a discrepância entre a tolerância ao exercício e índices de função ventricular.²⁷

Portanto, o alvo dos estudos relacionados à fadiga ao exercício em pacientes com IC se modificou nas últimas décadas para uma busca de maior entendimento nas interações da circulação periférica, musculatura pulmonar e periférica.

Desencadeantes pulmonares da dispneia e fadiga na IC

Atualmente, inúmeros estudos demonstram as alterações funcionais no sistema respiratório como importantes contribuintes da intolerância ao exercício nos pacientes com IC.^{28,29} A ineficiência ventilatória, indicativa de um desequilíbrio ventilação-perfusão pulmonar, tem sido observada nos pacientes com IC através de uma elevada relação espaço morto e volume corrente até mesmo em repouso.³⁰ Durante esforço submáximo, também tem sido descrito a presença de aumento no trabalho respiratório e na limitação ao fluxo expiratório, observados através do aumento das pressões pulmonares³¹ e da resistência das vias aéreas³², respectivamente nos pacientes com IC. Recentemente, foi demonstrado que o uso de pressão positiva nas vias aéreas em pacientes com IC reduz o pico de pressão intrapleural e melhora o desempenho ao exercício submáximo³³, configurando uma descarga da musculatura ventilatória.

Conjuntamente com a resposta ventilatória exagerada ao exercício³⁴, os pacientes com IC também podem apresentar respiração oscilatória induzida pelo exercício.³⁵ Um número substancial de pacientes com IC também apresenta fraqueza da musculatura inspiratória (FMI) e essa anormalidade pode ter implicações importantes, não só para a capacidade ao exercício, mas também para a qualidade de vida. A prevalência da FMI, definida como uma pressão inspiratória máxima (PImax) inferior a 70% do previsto, é de 30 a 50% em pacientes ambulatoriais.³⁶ Porém, a pressão esofágica “sniff” (fungadela) é a medida mais

adequada que reflete a força muscular inspiratória global e é relacionada com a pressão transdiafragmática, considerada a medida específica da força diafragmática.^{37,38} Por outro lado, a P_Imax é a medida de força inspiratória mais utilizada, devido a vantagem de ser um método simples, não invasivo, com valores normais estabelecidos frequentemente em grandes amostras e disponíveis para todas as idades.⁹

Uma das implicações que a FMI está associada é a resposta aumentada ao quimiorreflexo periférico, um dos principais determinantes da eficiência ventilatória³⁹. Com o propósito de atenuar a fraqueza muscular inspiratória, o treinamento muscular inspiratório (TMI) em pacientes com IC mostrou melhora na P_Imax em 115%, aumento em 17% no consumo de oxigênio de pico, nos escores da qualidade de vida, bem como a distância percorrida no teste de 6 minutos.⁴⁰ Além disso, variáveis com conhecido impacto prognóstico na IC, como a eficiência ventilatória, a eficiência da inclinação do consumo do oxigênio e as oscilações ventilatórias, bem como a potência circulatória e a cinética de recuperação do consumo do oxigênio, também melhoraram após o TMI.⁴¹

Atividade anormal metaborreflexa também é outra consequência da presença da FMI em pacientes com IC, e do mesmo modo, o TMI mostrou melhora com sua utilização. Houve aumento no fluxo sanguíneo para os músculos em atividade com o TMI, com possíveis consequências no desempenho do exercício. Além disso, a melhora da P_Imax correlacionou-se fortemente com a hipertrofia do diafragma, detectada pela ultra-sonografia.⁴²

Alterações da função e mecânica pulmonar de pacientes com IC

As mudanças na função pulmonar de pacientes com IC são bem documentadas, e geralmente estes apresentam uma combinação de padrão restritivo/obstrutivo, aumento da resistência de vias aéreas e marcada restrição ventilatória em repouso e durante o exercício.³²

Redução da capacidade de difusão, hiperventilação, desequilíbrio entre ventilação perfusão, responsividade brônquica bem como fraqueza muscular respiratória⁴³ também estão associadas à intolerância ao exercício na IC.

Outro componente eminente da IC é a congestão pulmonar, que é mais evidente durante a descompensação. A congestão pulmonar manifesta-se por acúmulo excessivo de líquido no espaço intersticial, bem como dentro dos capilares sanguíneos dos pulmões. Remodelamento crônico destes capilares, constrição pulmonar vascular reativa e/ou alterações na permeabilidade vascular pode também influenciar os sintomas de congestão e contribuir para dispneia em pacientes crônicos com IC.⁴⁴ Ceridon e cols⁴⁴ hipotetizaram que pequenas mudanças no calibre das vias aéreas e vascularização da mucosa alteram a morfometria das vias aéreas distais, deslocando o tecido para o espaço aéreo do lúmen adjacente e explicam, em parte, a resistência das vias aéreas obstrutiva / restritiva e o aumento combinado visto em pacientes com IC.

O fluxo sanguíneo para a circulação brônquica origina-se no sistema vascular sistêmico. Assim este leito vascular pode ser influenciado pelas pressões vasculares sistêmicas, cardíacas e pulmonares.³¹ Embora atualmente seja desconhecido como a IC pode afetar o fluxo da circulação brônquica, existem numerosas alterações fisiológicas que ocorrem na IC que podem ter algum impacto sobre a vasculatura brônquica. Estes incluem: distensão do ventrículo esquerdo, mostrado através do mecanismo reflexo para aumentar a condutância brônquica; aumento na pressão

atrial esquerda e pressão vascular pulmonar, que causa redução no fluxo brônquico através de aumento na resistência ao fluxo adiante, conduzindo a estase de fluido e possível distensão vascular devido a um aumento de volume; elevação nos mediadores inflamatórios circulantes, que causa aumentos da condutância na circulação brônquica; liberação de substâncias vasoativas (por exemplo, peptídeo natriurético atrial, peptídeo natriurético tipo b, bradicinina, angiotensina II) que influênciam o tônus vascular e manejo de fluídos. Além disso, a hiperventilação crônica e hipocapnia associada com IC podem também alterar vasculatura brônquica.^{31,32}

No entanto, permanece controverso como a quantidade de edema pode ocorrer na circulação brônquica e da extensão a que este edema pode influenciar o diâmetro da via aérea e a função pulmonar. Estudos sugerem que a circulação brônquica pode estar envolvida nas mudanças restritivas e obstrutivas desenvolvidas.

King e cols⁴⁵ investigaram a espessura da parede da via aérea, local que a circulação brônquica existe, em resposta à sobrecarga fluída intravenosa. Estes autores acharam que o alargamento da parede da via aérea e uma diminuição no diâmetro do lúmen sugerem algum impacto da parede das vias aéreas no lúmen.

Alterações estruturais no pré e pós-carregamento de fluido podem ser dependentes do tamanho das vias aéreas e a composição da parede das vias respiratórias. A quantidade de cartilagem no interior das vias aéreas nas paredes das vias respiratórias declina nos diâmetros menores, e com menor calibre das vias aéreas estas podem ser menos propensas a manterem a sua permeabilidade estrutural e serem mais sensíveis a alterações no fluido torácico. Além disso, nestas

vias respiratórias menores, pequenas alterações no diâmetro luminal afetam significativamente a resistência do fluxo interno de um vaso individual.⁴⁴

Também apoia-se a hipótese de que o aumento da condutância dos brônquios pode estar relacionado com uma maior obstrução das pequenas vias aéreas e, como tal, podem desempenhar um papel nas anormalidades e sintomas de congestão comumente observada em pacientes com IC.⁴⁶

O conjunto destas observações prévias indica que existe forte interação entre respostas e adaptações dos sistemas cardiovascular-ventilatório na IC. E muitas destas respostas modificadas na IC em relação às esperadas em indivíduos saudáveis, foram inicialmente hipotetizadas a partir da observação do que ocorre em condições de normalidade dos sistemas. É conhecido que em indivíduos saudáveis, o diafragma possui importante função circulatória que em combinação com a ação muscular abdominal pode agir como um coração auxiliar.³ Porém, são escassas as evidências sobre as respostas no sistema circulatório pela ação da bomba ventilatória em pacientes com IC em comparação a indivíduos saudáveis.

Limitação ao exercício por anormalidades da musculatura periférica na IC

O estudo das desordens da musculatura periférica como possíveis esclarecedores da limitação ao exercício em pacientes com IC tem surgido desde as últimas décadas, como citado anteriormente.⁴³ Miopatias caracterizadas por atrofia e mudanças nos tipos de fibras musculares lentas (resistente à fadiga) para fibras rápidas (não resistentes à fadiga), redução na densidade das mitocôndrias e enzimas são algumas das modificações intrínsecas nos músculos esqueléticos locomotores destes pacientes, porém não correlacionadas ao fluxo sanguíneo muscular.⁴⁷ Segundo os autores, estas mudanças nos tipos de fibras refletem

alterações na composição das cadeias pesadas de miosina⁴⁷, bem como morte programa das células musculares, e estão associadas a severidade da doença e ao nível de atrofia.⁴⁸ PGC-1 α , um potente coativador de transcrição do gene induz a miogenese mitocondrial e síntese de fibras lentas. A estimulação do fator de crescimento insulina-like – calcineurina pode conduzir a um aumento na expressão PGC-1 α ⁴⁹, que por fim conduzem a regulação dos tipos de fibras. Enquanto que apoptose muscular esquelética desencadeada por citocinas, bem como também através de proteínas ubiquitinas e vias não dependentes de ubiquitina, conduzem a perda muscular e degradação de proteínas.²⁴

Além disso, outros fatores contribuem para disfunção muscular. Altos níveis de fator de citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina beta (IL- β) são encontradas em pacientes com IC, causados por um estado de inflamação crônica.²⁴ A TNF- α induz a perda proteica muscular e reduz a capacidade contrátil. A IL- β também media proteólise muscular porém por uma aumentada expressão de atrogina 1 e indução de a oxido nítrico-sintase, a qual media o estresse oxidativo.⁵⁰ Em adição, a geração de espécies reativas de oxigênio e peroxidação de lipídeos também estão aumentados nos músculos esqueléticos de pacientes com IC. Radicais livres e espécies reativas de oxigênio são produzidos via cadeia respiratória mitocondrial, metabolismo anaeróbico, aumentada atividade simpática nervosa e citocinas inflamatórias em pacientes com IC. Estresse oxidativo pode também participar da aceleração da morte celular programada e atrofia muscular nestes pacientes. Além disso, estresse oxidativo é fortemente relacionado à disfunção endotelial por mecanismos diretos e indiretos, que também regulam a intolerância ao exercício na IC.⁵⁰

Redução do fluxo sanguíneo muscular em pacientes com IC

Os pacientes com IC apresentam aumento da resistência vascular periférica, mediada, entre outros, pelo aumento da atividade do sistema renina-angiotensina, aumento da vasopressina, catecolaminas plasmáticas e atividade do sistema nervoso simpático (SNS). Durante o exercício, a resposta simpato-adrenal também é exagerada na IC, provocando alterações no padrão de redistribuição do DC.¹⁵

Na IC, além da hiperatividade do SNS e alteração no controle muscular mediado pelo endotélio, tem sido sugerido que exista disfunção também nos mecanismos de ação da bomba muscular durante exercício.

Os pacientes com IC podem apresentar um atenuado ou até mesmo abolido aumento inicial rápido no DC (e então fluxo sanguíneo muscular) no início do exercício, resultando em uma inadequada e extremamente lenta elevação de fluxo sanguíneo (fase II). Além disso, a musculatura exercitada pode estar em exagerada vasoconstrição simpática, humoral e reflexo mediada, e ainda competir com elevadas demandas energéticas dos músculos respiratórios. A alteração de distribuição de fluxo sanguíneo entre os músculos dos membros inferiores ativos é também baseado em parte pela sua composição do tipo das fibras (isto é, maior fluxo muscular para tipo II e mais baixo para tipo I). Durante o exercício em consumo máximo de O₂, a menor redistribuição de fluxo sanguíneo para músculos locomotores determinam uma limitação na extração de O₂ muscular. Como resultante destes distúrbios na distribuição de DC, as arteríolas dentro dos músculos ativos apresentam um tônus vasoconstritor inerentemente maior.⁵¹

Efeito da Bomba Periférica em pacientes com IC

Os pacientes com IC apresentam aumento da resistência vascular periférica, mediada, entre outros, pelo aumento da atividade do sistema renina-angiotensina, pelo aumento da vasopressina e pelo aumento da atividade do SNS. Além do aumento da atividade nervosa simpática para o músculo, esses pacientes apresentam também aumento no nível de catecolaminas plasmáticas e alteração no controle muscular mediado pelo endotélio durante o exercício. A resposta simpato-adrenal também é exagerada na IC, provocando alterações no padrão de redistribuição do DC.¹⁵ Desta forma, a eficácia da bomba muscular pode estar impedida por uma elevada resistência pós-capilar e por um aumento na rigidez arterial. Shiotani e cols.⁶, mostraram um fluxo sanguíneo da artéria femoral marcadamente atenuado durante exercício aeróbico em pacientes com IC (classe funcional NYHA II/III) comparado a indivíduos saudáveis. Um aumento de pequena magnitude no fluxo sanguíneo da artéria femoral foi encontrado nos 10 segundos iniciais nos pacientes (0,17 l/min em média), representativo de somente 14 % do observado nos indivíduos saudáveis (1,25 l/min). Achados semelhantes foram demonstradas por Guindani e cols.⁵², porém no período pós exercício resistido em membros inferiores. Um aumento no período pós-esforço, exclusivo para membros inferiores, de hiperemia reativa de até 60 min foi evidenciado nos indivíduos controles e pacientes IC, indicando efeito local. No entanto, os indivíduos controles apresentaram respostas de maior magnitude em comparação com os pacientes IC (73% versus 39%), evidenciando uma resposta subaguda atenuada ao exercício resistido neste segundo grupo. Adicionalmente, Schaufelberger e cols⁵³. mostraram um número reduzido de capilares em torno de cada fibra em pacientes com IC. Por outro lado, após exercício, Umpierre e cols⁵⁴ observaram que em pacientes com IC,

houve um aumento do fluxo sanguíneo e reduzida resistência vascular de membro superior, apesar de que, a duração desta resposta ser reduzida nos pacientes em comparação aos indivíduos saudáveis.

A queda da pressão venosa média ao nível do tornozelo mostrou-se menor em pacientes IC do que nos indivíduos saudáveis. Indivíduos saudáveis mostraram aumento de 48% na pressão de perfusão da perna, enquanto que pacientes com IC apresentaram pressão de perfusão significativamente reduzida. Em adição, a condutância vascular mostrou-se reduzida durante exercício nos pacientes com IC comparado aos saudáveis (aumento de $7.6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$).⁶

A resposta encontrada na IC foi associada a mudanças na regulação neural, metabólica e/ou regulação endotelial do tônus vasomotor.⁶ Segundo os autores, a pressão venosa central elevada observada nos pacientes com IC impediu o efeito de bomba, juntamente com a insuficiência tricúspide, que em adição ao aumento do refluxo venoso e atrofia muscular periférica, reduziu o resultado da bomba muscular.⁶

CONCLUSÕES

O diafragma possui, além da sua conhecida habilidade ventilatória, também uma função circulatória. A função circulatória do diafragma combinado com contração do músculo abdominal pode agir como uma bomba circulatória abdominal, capaz de atuar como um coração auxiliar. Percebe-se, de acordo com as evidências apresentadas até o presente momento, que o retorno venoso medido pelo fluxo sanguíneo femoral pode alterar conforme o padrão ventilatório em execução (maior com inspiração costal e menor com a inspiração diafragmática). Porém, este mecanismo tem sido pouco explorado como estratégia de treinamento em indivíduos saudáveis, como também a comparação do funcionamento deste mecanismo em condições anormais das funções das bombas, como na IC.

Portanto, são necessários estudos adicionais com objetivo de evidenciar os efeitos do aumento da Pab no retorno venoso em indivíduos normais e pacientes com IC, como também, determinar os efeitos do aumento da Pab nos parâmetros hemodinâmicos centrais e suas possíveis consequências no desempenho ao exercício nesses sujeitos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mier A, Brophy C, Estenne M, Moxham J, Green M, De Troyer A. Action of abdominal muscles on rib cage in humans. *Journal of applied physiology*. 1985;58(5):1438-1443.
2. Rigatto M, Pinotti AF. Effect of ventilation on systemic blood flow evaluated by echodopplercardiography. *Brazilian journal of medical and biological research* 1997;30(5):689-691.
3. Aliverti A, Bovio D, Fullin I, et al. The abdominal circulatory pump. *PloS one*. 2009;4(5):e5550.
4. Rigatto M. [The 6 hearts of man: an essay]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1984;43(3):149-160.
5. Volaklis KA, Tokmakidis SP. Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports medicine*. 2005;35(12):1085-1103.
6. Shiotani I, Sato H, Yokoyama H, et al. Muscle pump-dependent self-perfusion mechanism in legs in normal subjects and patients with heart failure. *Journal of applied physiology*. 2002;92(4):1647-1654.
7. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
8. Makin GS, Bergel DH, Gabe IT, Mills CJ, Wexler L. Velocity in the venae cavae of normal humans. *The British journal of surgery*. 1968;55(11):859.
9. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Aug 15 2002;166(4):518-624.

10. Miller JD, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Skeletal muscle pump versus respiratory muscle pump: modulation of venous return from the locomotor limb in humans. *Journal of Physiology*. 2005;563(Pt 3):925-943.
11. Willeput R, Rondeux C, De Troyer A. Breathing affects venous return from legs in humans. *Journal of applied physiology*. 1984;57(4):971-976.
12. Kwon OY, Jung DY, Kim Y, Cho SH, Yi CH. Effects of ankle exercise combined with deep breathing on blood flow velocity in the femoral vein. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2003;49(4):253-258.
13. Osada T, Katsumura T, Hamaoka T, Murase N, Naka M, Shimomitsu T. Quantitative effects of respiration on venous return during single knee extension-flexion. *International Journal of Sports Medicine*. 2002;23(3):183-190.
14. Lash JM. Regulation of skeletal muscle blood flow during contractions. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1996;211(3):218-235.
15. Roseguini BT CG, Ribeiro JP. Fluxo sanguíneo muscular na Insuficiência Cardíaca: Interação entre fatores centrais e locais. *Revista Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. 2007;27(1): 40-46.
16. Sheriff D. Point: The muscle pump raises muscle blood flow during locomotion. *Journal of applied physiology*. 2005;99(1):371-372; discussion 374-375.
17. Laughlin MH, Schrage WG. Effects of muscle contraction on skeletal muscle blood flow: when is there a muscle pump? *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1999;31(7):1027-1035.
18. Lutjemeier BJ, Miura A, Scheuermann BW, Koga S, Townsend DK, Barstow TJ. Muscle contraction-blood flow interactions during upright knee extension exercise in humans. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1575-1583.

19. Hamann JJ, Valic Z, Buckwalter JB, Clifford PS. Muscle pump does not enhance blood flow in exercising skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 2003;94(1):6-10.
20. Gonzalez-Alonso J, Mortensen SP, Jeppesen TD, et al. Haemodynamic responses to exercise, ATP infusion and thigh compression in humans: insight into the role of muscle mechanisms on cardiovascular function. *Journal of Physiology*. 2008;586(9):2405-2417.
21. Hamann JJ, Buckwalter JB, Clifford PS. Vasodilatation is obligatory for contraction-induced hyperaemia in canine skeletal muscle. *Journal of Physiology*. 2004;557(Pt 3):1013-1020.
22. Braunwald E. *Heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997.
23. Nicoletti I, Cicoira M, Zanolla L, et al. Skeletal muscle abnormalities in chronic heart failure patients: relation to exercise capacity and therapeutic implications. *Congestive heart failure*. 2003;9(3):148-154.
24. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2010;17(6):637-642.
25. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N. Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *The American journal of cardiology*. 1984;53(9):1308-1315.
26. Sperandio PA, Borghi-Silva A, Barroco A, Nery LE, Almeida DR, Neder JA. Microvascular oxygen delivery-to-utilization mismatch at the onset of heavy-intensity

exercise in optimally treated patients with CHF. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2009;297(5):H1720-1728.

27. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *The American journal of cardiology*. 1981;47(1):33-39.

28. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-2158.

29. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Raj S, Abdollah H, Webb KA. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(6):1804-1811.

30. Meyer FJ, Zugck C, Haass M, et al. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic research in cardiology*. 2000;95(4):333-342.

31. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(6):1725-1731.

32. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, et al. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2000;117(2):321-332.

33. Lalande S, Luoma CE, Miller AD, Johnson BD. Effect of changes in intrathoracic pressure on cardiac function at rest and during moderate exercise in health and heart failure. *Experimental physiology*. 2012;97(2):248-256.

34. Ribeiro JP, Stein R, Chiappa GR. Beyond peak oxygen uptake: new prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2006;26(2):63-71.

35. Ribeiro JP. Periodic breathing in heart failure: bridging the gap between the sleep laboratory and the exercise laboratory. *Circulation*. 2006;113(1):9-10.
36. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2009;6(2):95-101.
37. Polkey MI, Moxham J. Noninvasive ventilation in the management of decompensated COPD. *Monaldi archives for chest disease*. 1995;50(5):378-382.
38. Steier J, Kaul S, Seymour J, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax*. 2007;62(11):975-980.
39. Callegaro CC, Martinez D, Ribeiro PA, Brod M, Ribeiro JP. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2010;171(1):31-35.
40. 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. *Journal of American College Cardiology*. 2006;47(4):757-763.
41. Stein R, Chiappa GR, Guths H, Dall'ago P, Ribeiro JP. Inspiratory Muscle Training Improves Oxygen Uptake Efficiency Slope in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2009; 29(6):392-395.
42. 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. *Journal of American College of Cardiology*. 2008;51(17):1663-1671.
43. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *Journal of American College of Cardiology*. 1996;28(5):1092-1102.

44. Ceridon M, Wanner A, Johnson BD. Does the bronchial circulation contribute to congestion in heart failure? *Medical hypotheses*. 2009;73(3):414-419.
45. King LS, Nielsen S, Agre P, Brown RH. Decreased pulmonary vascular permeability in aquaporin-1-null humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(2):1059-1063.
46. Farha S, Laskowski D, George D, et al. Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory research*. 2013;14:6.
47. Vescovo G, Ceconi C, Bernocchi P, et al. Skeletal muscle myosin heavy chain expression in rats with monocrotaline-induced cardiac hypertrophy and failure. Relation to blood flow and degree of muscle atrophy. *Cardiovascular research*. 1998;39(1):233-241.
48. Vescovo G, Volterrani M, Zennaro R, et al. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. *Heart*. 2000;84(4):431-437.
49. Vescovo G, Ravara B, Gobbo V, Angelini A, Dalla Libera L. Skeletal muscle fibres synthesis in heart failure: role of PGC-1alpha, calcineurin and GH. *International journal of cardiology*. 2005;104(3):298-306.
50. Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H. Exercise intolerance in chronic heart failure--skeletal muscle dysfunction and potential therapies. *Circulation Journal*. 2013;77(2):293-300.
51. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2012;302(5):H1050-1063.

52. Guindani G, Umpierre D, Grigoletti SS, Vaz M, Stein R, Ribeiro JP. Blunted local but preserved remote vascular responses after resistance exercise in chronic heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19(5):972-982.
53. Schaufelberger M, Andersson G, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle changes in patients with chronic heart failure before and after treatment with enalapril. *European heart journal*. 1996;17(11):1678-1685.
54. Umpierre D, Stein R, Vieira PJ, Ribeiro JP. Blunted vascular responses but preserved endothelial vasodilation after submaximal exercise in chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2009;16(1):53-59.

RACIONAL DO ESTUDO

Os efeitos hemodinâmicos benéficos da contração diafragmática e do aumento da pressão abdominal tem sido demonstrados em indivíduos saudáveis. Recentemente, estudo mostrou uma modulação do leito vascular esplênico com aumento da pressão abdominal através da contração diafragmática, apresentando a suposição de que movimentos cíclicos de pressão intraperitoneal influenciam o retorno venoso hepático através da produção de fluxo sanguíneo e crescimento da circulação hepática. Neste caso, um aumento da contração diafragmática por ação da bomba circulatória abdominal poderia resultar em benefícios hemodinâmicos secundários para aumento no retorno venoso e, através do mecanismo de Frank Starling, melhorar parâmetros hemodinâmicos centrais.

Além disso, contrações musculares rítmicas também podem interferir no fluxo sanguíneo e serem responsáveis por 30-60% da força de condução para o fluxo muscular.⁵ Dessa forma, a adição da bomba muscular periférica poderia afetar a modulação respiratória do retorno venoso dos membros inferiores.

Após a demonstração da interação dos mecanismos de bomba muscular periférica versus bomba ventilatória no fluxo sanguíneo venoso dos membros inferiores em condições normais, compreende-se que pacientes com IC, também podem tornar-se um importante modelo de estudo para entendimento desta interação ao considerar seus mecanismos compensatórios limitados e alterações na mecânica respiratória. Uma vez que na IC há uma reserva cardíaca reduzida acompanhada de um trabalho respiratório aumentado, bem como anormalidades musculares periféricas.

Em condições cardíacas que reduzem o fluxo de sangue, tal como IC, existe controvérsia se há benefício com a ação de bomba circulatória abdominal, posto que

estes pacientes compensados encontram-se em condições limítrofes de melhora da função cardíaca. Entretanto para nosso conhecimento, nenhum estudo mostrou os efeitos imediatos da dinâmica da pressão abdominal sobre a modulação do retorno venoso e volume sistólico nos pacientes com IC.

Portanto, estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel da distribuição do fluxo sanguíneo periférico e central em indivíduos saudáveis e em pacientes com IC, em resposta às mudanças nas pressões pulmonares. Este estudo irá avaliar a dinâmica dos músculos respiratórios na modulação do retorno venoso e seu impacto sobre variáveis hemodinâmicas nestas duas amostras de sujeitos. Também, poderá contribuir para um melhor entendimento do papel da integração dos sistemas cardio-pulmonar-circulatório na modulação do fluxo sanguíneo em indivíduos saudáveis e em pacientes com IC, com possibilidade de alcance de estratégias de treinamento em condições saudáveis e tratamento de certas doenças.

HIPÓTESE

O mecanismo de modulação do fluxo venoso femoral dos membros inferiores por ação das mudanças na pressão abdominal auxilia no aumento do retorno venoso e conseqüentemente na melhora de variáveis hemodinâmicas centrais em repouso e durante exercício em indivíduos saudáveis, porém este mecanismo pode estar alterado em pacientes com IC.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Verificar os efeitos da dinâmica da pressão abdominal no repouso e durante o exercício físico sobre o fluxo sanguíneo venoso dos membros inferiores e dos parâmetros hemodinâmicos centrais em indivíduos saudáveis e em pacientes com IC por disfunção sistólica.

Objetivos específicos

1. Determinar os efeitos dinâmica da pressão abdominal sobre o fluxo sanguíneo venoso dos membros inferiores, através de Ecodoppler vascular com e sem contração muscular periférica em indivíduos saudáveis e em pacientes com IC por disfunção sistólica.
2. Determinar os efeitos dinâmica da pressão abdominal sobre variáveis hemodinâmicas centrais como débito cardíaco, volume sistólico, resistência vascular periférica através de cardiografia de impedância com e sem contração muscular periférica em indivíduos saudáveis e em pacientes com IC por disfunção sistólica.
3. Determinar o efeito do exercício executado sobre a fadiga muscular respiratória pela monitorização da pressão intratorácica e abdominal através da inserção de cateter-balão no esôfago e estômago, respectivamente, em indivíduos saudáveis e em pacientes com IC por disfunção sistólica.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Contrasting effects of changes through abdominal breathing on lower limb venous return and parameters of central hemodynamics in healthy subjects and heart failure patients

ABSTRACT

AIM: To assess the effects of pressure changes by abdominal breathing (AB) versus self-pattern breathing on femoral venous and arterial blood flow (Q_{fv} and Q_{fa} , respectively) and its repercussion on central hemodynamics both at rest and during knee extension exercise (KEE) for healthy controls and heart failure (HF) patients. **METHODS:** For eight control subjects and nine HF patients, esophageal and gastric pressure (P_{ga}) were evaluated to estimate intrathoracic and abdominal pressure. During self-pattern and AB ($\Delta P_{ga} \geq 6$ cm H₂O), Q_{fv} and Q_{fa} were measured using ultrasound Doppler. Stroke volume (SV) and end-diastolic volume (EDV) were measured using impedance cardiography. Subjects randomly alternated between the two breathing conditions for 5 min periods at rest and during KEE until exhaustion. **RESULTS:** At rest, Q_{fv} and SV for the controls were higher during AB than self-pattern breathing (0.11 ± 0.02 vs. 0.06 ± 0.00 l/min and 52.6 ± 3.6 vs. 43.5 ± 3.5 ml, respectively; $P \leq 0.05$ for both). However, Q_{fa} was not affected by breathing pattern. Moreover, EDV was higher during AB than self-pattern. HF group tended to increase their Q_{fv} during AB (0.09 ± 0.01 l/min vs. 0.07 ± 0.01 l/min; $P=0.09$). However, unlike the control group, it did not improve SV. During exercise, the magnitude of changes on Q_{fv} induced by AB in controls and HF patients were higher than at rest but did not reach statistical significance. SV by AB and self-pattern tended to contrasting in controls (61.5 ± 3.6 vs. 52.5 ± 5.4 ; respectively, $P=0.06$) and HF patients (49.4 ± 5.3 vs. 59.8 ± 6.9 ; respectively, $P=0.06$). The same pattern of findings was observed on EDV by AB and self-pattern in controls and HF patients. **CONCLUSIONS:** In health, abdominal pump modulated venous return and improved SV at rest and during exercise. In HF patients, the findings were contrasting with controls probably because the Frank-Starling reserve is limited.

INTRODUCTION

There are contradictory results in the literature regarding the effects of inspiratory diaphragmatic descent (increase in abdominal pressure; P_{ab}) on venous return. During quiet breathing, beneficial hemodynamic effects of diaphragm contractions induced by phrenic pacing have been described in dogs¹ and in humans². While others have demonstrated that femoral blood flow decreased more as the diaphragm contributed more to inspiration and the rise in P_{ab} was greater³. During "pure" diaphragmatic breathing flow always ceased completely, whereas during predominantly rib cage inspiration flow increased rather than decreased. Isovolumic belly-in maneuvers and gentle external compression of the abdomen also caused cessation of femoral blood flow, indicating that P_{ab} rather than diaphragmatic contraction is the mechanism to explain the venous return from the legs to be impeded during inspiration.

More recently, it has been demonstrated^{4,5} that modulation of the splanchnic vascular bed by the increase in P_{ab} via diaphragmatic contraction should contribute to inferior vena caval blood return, i.e., during inspiration splanchnic venous return is favored, whereas, during expiration, venous return of blood below the entry of the hepatic vein is favored. In this case, greater diaphragm contraction contributing to abdominal circulatory pump would result in hemodynamic benefits secondary to net increase in blood venous return and, through Frank-Starling mechanism⁶, greater cardiac stroke volume (SV). However, during dynamic exercise, the contraction of the peripheral skeletal muscles causes compression of the intramuscular veins, facilitating its returns to the heart^{7,8}. Accordingly, during exercise, the addition of peripheral locomotor limb muscular contraction could affect the respiratory

modulation of venous return from the lower limb. We aimed to investigate, therefore, the impact of modulating diaphragmatic contraction on venous return and central hemodynamic in healthy subjects at rest and during dynamic exercise. Additionally, we aimed to assess the impact of breathing pattern on those variables studying heart failure patients whom already have overloaded cardiac chambers and limited Frank-Starling reserve.

METHODS

Subjects

Male volunteers free of cardiac or respiratory disease were recruited as healthy controls. Clinically stable, male patients with chronic HF (New York Heart Association [NYHA] functional class I & II) were also recruited from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between January and December 2012. Prior to participation in the study, all subjects were informed of any risks and discomfort associated with the experiments, and a signed informed consent form was obtained from each. The protocol for this study was approved by the institutional Ethics Committee.

Inclusion criteria for this study were as follows: healthy volunteers older than 45 years without signs or symptoms of chronic HF who present a normal pattern during electrocardiography (ECG), and a normal pulmonary function testing at rest or during exercise. Patients were also eligible if they had a history of chronic HF secondary to ischemia, alcoholic, hypertensive cardiomyopathy or idiopathic for at least six months, chronic exertional dyspnea despite medical therapy, and a left ventricular ejection fraction < 45% as measured by echocardiography. Conversely, exclusion criteria included: peripheral vascular disease, significant valvular heart disease (grade > II), uncontrolled hypertension, history of ventricular tachycardia/fibrillation, presence of an implanted cardioverter-defibrillator, pulmonary disease, or orthopedic comorbidities precluding exercise. Study subjects unable to understand the test procedures and those with 'inadequate' venous images and velocities were also excluded.

Baseline evaluation

Patients and controls completed an initial evaluation period that extended over two days. The following tests were performed: maximal inspiratory pressure (PI_{max}) assessment, cardiopulmonary exercise testing, spirometry, and a knee-extensor 1 repetition maximum (1RM) test. Both patients and controls also participated in familiarization sessions for the knee extension exercise protocol.

PI_{max} was obtained using a pressure transducer (MVD-500 V.1.1 Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil), as previously described⁹. An assessment of maximal exercise capacity was performed using an incremental exercise test (e.g., a Ramp protocol) on a treadmill (Inbramed 10200, Porto Alegre, Brazil), as previously described⁹. Twelve-lead ECG tracings were obtained during the exercise test (Nihon Khoden Corp., Tokyo, Japan) and blood pressure was measured every two minutes using a standard cuff sphygmomanometer. Gas exchange variables were also measured breath-by-breath using a previously validated system (Metalyser 3B, CPX System; Cortex, Leipzig, Germany)¹⁰. Measurements of forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) were obtained using a computerized spirometer (Oxycom Delta, Jaeger, Wurzburg, Germany), as recommended by the American Thoracic Society¹¹. Mean FEV_1 values and FEV_1/FVC ratios are reported.

To determine loads for the dynamic resistive exercise protocol, the 1RM test was performed. Before the test was executed, the volunteer was shown how to avoid the isometric component, to exhale during extension of the knees to avoid the Valsalva maneuver¹², and to inhale during the relax phase. During the test, the volunteer maintained a seated position on the equipment with their trunk inclined at an angle of 60° and their knees were flexed at 90°. During the movement, the knees were extended and returned to the initial position. The resistance applied was

gradually increased until the volunteer could only perform one repetition of the exercise while sitting in a knee-extensor exercise chair (Acadmix Executive, Metalmix, São Paulo, Brazil)¹³. Subsequently, a 15% load of 1RM was used for the knee extensor exercise.

Experimental testing

Subject Preparation

Subjects were prepared with esophageal and gastric balloons to assess esophageal (P_{eso}) and gastric (P_{ga}) pressures to estimate intrathoracic and abdominal pressures, respectively. Briefly, esophageal and gastric pressures were assessed using thin-walled balloon catheters (Ackrad Laboratories, Cranford, NJ, USA) coupled to differential pressure transducers (sampling rate: 50 Hz; resolution:10 bits). These balloons were inserted by nasal intubation following the application of 2% lidocaine anesthetic gel to the nose and throat and with the assistance of continuous pressure monitoring. Esophageal and gastric balloons were positioned in the lower one-third of the esophagus and in the middle third of the stomach, respectively. Sniff maneuvers were performed with the patient seated and the balloon catheters in place. At least 5-10 maximal sniffs were measured and the highest numerical pressure was noted.

Experimental protocol

The experimental protocol includes a resting, warm-up and knee extension exercise period. Subjects were randomly selected to initiate with one breathing pattern and, after a 40 min resting interval, repeat the experimental protocol with the other breathing pattern (Figure 1). Although the physiological outcomes were measured

during the last minute of exercise period, subjects were instructed to continue exercise until time to limit (T_{lim}).

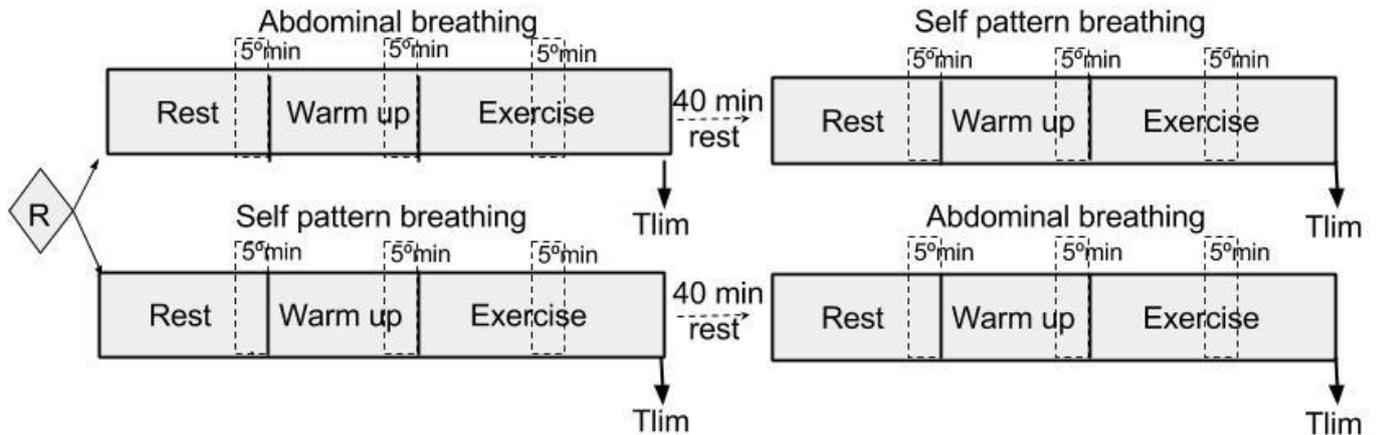


Figure 1 - Flowchart of the experimental protocol.

Dotted squares indicating the moment of the physiological measurements. Although not represented, subjects were instructed to continue exercise until exhaustion.

Measurements

Pulmonary gas exchange and ventilatory variables were recorded breath by breath. Arterial blood pressure was also measured using a sphygmomanometer and arterial oxygen saturation was measured via finger oximetry (SpO₂).

Esophageal pressures, gastric pressures, and airflow rates were displayed on a computer screen and digitized at 100 Hz using an analog-to-digital converter. These pressures were averaged from the 12 s breath samples that were collected for each minute of the exercise test. Transdiaphragmatic pressure (P_{di}) was determined by calculating the difference between P_{eso} and P_{ga} in each test phase. Tidal excursion for P_{di} (Δ P_{di}) was considered the peak P_{di} achieved during inspiration minus baseline P_{di}¹¹. Maximal relaxation rate (MRR) was calculated as the maximal rate of decay of peak pressure (% pressure loss/10 ms) of maximal

sniff P_{eso} pre and post the end of experimental protocol¹⁴. MRR is defined as the negative peak of the pressure derivative as a function of time and measures the initial part of the pressure decay. In the in vivo diaphragm, respiratory muscle fatigue slows the relaxation rate, as attested by a decrease in MRR¹⁵.

Femoral venous blood velocity (Q_{fv}) was measured in the femoral vein, proximal to the vena profunda and distal to the saphenous vein, using an ultrasound Doppler system (En Visor C, Philips, Bothell, WA, USA), according to Miller et al.¹⁶. The arterial blood velocity was measured in the superficial femoral artery using the same ultrasound Doppler system. Venous and arterial vessel diameter (d) was acquired and cross-sectional areas was calculated using $\pi (d/2)^2$, from the longitudinal vessel image at the point of peak blood velocity. Instantaneous arterial and venous blood flow were calculated as the product of the blood velocity and cross-sectional area achieved at the end of the course of a breath.

Cardiac output (l/min) and stroke volume (l) were measured non-invasively throughout the exercise protocol using an impedance cardiography device (PhysioFlow PF enduro, Manatec Biomedical, France). The PhysioFlow device and its methodology have been extensively described elsewhere¹⁷. Prior to each exercise protocol, the system was autocalibrated by taking into account age, stature, body mass, and blood pressure values. Verification of the correct signal quality was performed by visualizing the ECG tracing, its first derivative ($d\text{ECG}/dt$), and the impedance waveform (ΔZ) with its first derivative (dZ/dt)¹⁸.

Ventilatory pump (Breathing pattern)

During self-pattern breathing, subjects performed their own ventilatory pattern. During abdominal breathing conditions, subjects were instructed to inspire so that

the diaphragm descended and forced an outward excursion of the abdominal wall during inspiration, thereby facilitating a concomitant inspiratory increase in gastric pressure ≥ 6 cm H₂O. Breathing frequency was set at 15 breaths per min⁻¹ with a $T_I / T_{TOT} = 0.50$. Changes in P_{ga} and P_{eso} over the course of a breath were monitored closely throughout the study to ensure that the pressure waveform was uniform. Intrathoracic pressure excursions of self-pattern and abdominal breathing conditions were compared. Breath timing and breathing patterns achieved by subjects were in accordance with the instructions given at the beginning of the study. Although tidal volume was not specifically controlled, subjects and patients were encouraged to maintain similar tidal and end-expiratory lung volumes across self-pattern and abdominal breathing conditions.

Lower Limb Muscle Pump (Knee extension exercise) protocol

Subjects maintained a seated position on an adjustable chair with their knees flexed at 90°. The subjects performed bilateral knee extensor exercises (15% 1RM's load) with a frequency of 30 min⁻¹ and a duty cycle of 0.50, thereby facilitating a synchronization of the exhale with the knee extensor phase and an inhale with the relax phase (as described for the 1RM test).

Statistical analyses

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (version 20 for Windows; SPSS, Inc., Chicago, IL). Data are presented as the mean \pm standard error mean. Baseline data for the groups were evaluated using Student's t-test for independent samples. A generalized estimated equation was used to compare means within groups for each phase of the protocol.

RESULTS

Participants' Characteristics

Eight healthy controls and nine chronic HF patients were enrolled in this study. Baseline characteristics, clinical data, baseline exercise capacity, and patient medications are reported in Table 1. There were no differences in the weight, or height patients or body mass index values for the two groups. In contrast, pulmonary function values such as FEV₁ and FVC significantly differed between the two groups, although the lower values associated with the HF patients were not representative of pulmonary disease. HF patients also exhibited lower VO_{2peak}, reduced maximal diaphragm strength, and reduced maximal knee extension strength compared to the control group (Table 1).

Table 1 - Participants' characteristics

Characteristics	Control Group (n = 8)	HF Group (n = 9)	P-value
Demographic/anthropometric			
Age, y	57.4 ± 9.4	60.4 ± 6.7	0.447
Weight, kg	81.2 ± 10.7	74.9 ± 14.9	0.336
Height, cm	174.3 ± 0.1	167.8 ± 0.07	0.156
BMI, kg/m ³	26.3 ± 1.9	26.9 ± 4.1	0.743
RR, breaths per minute	14 ± 2	17 ± 3	0.154
HR, bpm	67 ± 6	69 ± 20	0.746
SBP, mm Hg	131 ± 10	118 ± 27	0.199
DBP, mm Hg	78 ± 6	75 ± 14	0.514
LVEF, %		33 ± 9	
NYHA Class		I = 3 II = 6	
Weber Class		A = 9 / B = 1	
Aetiology (hypertensive/alcohol/ischem/idiop)		1 / 2 / 5 / 1	
Comorbidities (HSP/hepatitis A/ DM II)		3 / 1 / 4	
Smoking history (no/yes)	6 / 2	2 / 7	0.07
Pulmonaryfunction			
FEV ₁ , L	3.24 ± 0.4	2.0 ± 0.5	< 0.05
FEV ₁ , % predicted	90.0 ± 13.1	85.0 ± 14.7	0.599
FVC, L	4.2 ± 0.7	2.8 ± 0.4	< 0.05
FVC, % predicted	104.2 ± 11.7	75.8 ± 15.9	< 0.05
FEV ₁ / FVC	0.77 ± 3.9	0.71 ± 15.6	0.296
FEV ₁ / FVC, % predicted	97.9 ± 4.9	90.3 ± 19.4	0.330
Peak exercise data			
VO _{2peak} , ml/min/kg	36.0 ± 6.0	24.7 ± 9.0	< 0.05
RER	1.19 ± 0.09	1.15 ± 0.07	0.419
VE/VCO ₂ slope	21.0 ± 11.3	36.6 ± 4.4	< 0.05
Muscle strength			
PI _{max} , cm H ₂ O	114.1 ± 24.1	93.2 ± 16.9	0.065
PI _{max} , % predicted	106.4 ± 18.7	86.0 ± 14.7	< 0.05

PE _{max} , cm H ₂ O	148.4 ± 20.4	105.5 ± 44.2	< 0.05
PE _{max} , % predicted	126.1 ± 19.6	93.4 ± 39.9	0.071
SnPdi, cm H ₂ O	105 ± 33	71 ± 22	< 0.05
SnP _{eso} , cm H ₂ O	-68 ± 23	-56 ± 14	0.258
Knee extensor, Load 1RM, kg	97.6 ± 19.3	48.5 ± 10.8	< 0.001

Medications**% Using**

Digoxin	66.7%
Diuretics	88.9%
Long-acting nitrates	33.3%
Statins	66.7%
Aspirin	44.4%
Beta-blockers	100%
ACE inhibitors	88.9%

BMI: body mass index; RR: respiratory rate; HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure ; DBP: diastolic blood pressure; LVEF: left ventricular ejection fraction; NYHA: New York Heart Association Functional Classification; HSP: high systolic pressure; FEV: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; VO_{2peak}: peak oxygen uptake; RER: respiratory exchange ratio; VE: minute volume; PI_{max}: maximal inspiratory mouth pressure; PE_{max}: maximal expiratory mouth pressure; SnPdi: sniff transdiaphragmatic pressure; SnP_{eso}: sniff esophageal; 1RM: 1 repetition maximal; ACE inhibitors: angiotensin-converting-enzyme inhibitors.

Effects of breathing patterns at rest

Pulmonary pressures

Both healthy controls and HF patients were able to significantly alter their inspiratory abdominal production to achieve self-pattern and abdominal breathing conditions. Moreover, the intrathoracic pressure excursions produced by healthy controls during self-pattern and abdominal breathing were not statistically significant. Although tidal excursion in transdiaphragmatic pressure was lower with self-pattern breathing than with abdominal breathing in healthy controls, the difference was not significant. For patients, a similar decrease with self-pattern breathing was observed compared to abdominal breathing (Table 2).

Table 2 – Pulmonary pressure associated with each breathing pattern with and without knee extension exercise

		ΔP_{eso} (cm H ₂ O)		ΔP_{ga} (cm H ₂ O)		ΔP_{di} (cmH ₂ O)	
Protocol		Controls	HF group	Controls	HF group	Controls	HF group
At Rest	Self-pattern	-2.6 ± 0.5	-3.6 ± 1.7	5.0 ± 0.6	5.5 ± 0.7	8.4 ± 1.5	9.1 ± 2.3
	Abdominal	-5.9 ± 1.8	-5.7 ± 3.7	13.0 ± 1.7*	13.8 ± 2.5*	19.2 ± 3	19.7 ± 3
Exercise	Self-pattern	-3.4 ± 1.1	-7.1 ± 2.3	5.9 ± 1.1	3.7 ± 1.0	8.7 ± 2.8	10.9 ± 2
	Abdominal	-5.6 ± 1.7	-5.0 ± 1.8	10.0 ± 2.6	11.5 ± 2.6*	13.2 ± 3.5	13.4 ± 2.6

* The mean difference is significant at the 0.05 level between self-pattern and abdominal breathing. ΔP_{eso} : difference in P_{eso} produced during inspiration, ΔP_{ga} : difference in P_{ga} produced during inspiration.

Femoral venous and arterial blood flow and parameters of central hemodynamics

Femoral arterial blood flow was not affected by the type of breathing pattern during the 5-minute period in both healthy controls and patients (Table 3). However, this was not the case for femoral venous return in healthy controls. For the healthy controls, during a 5 min period of abdominal breathing, mean Q_{fv} was

significantly higher than that during self-pattern breathing ($P \leq 0.05$) (Table 4, Figure 2). This group also exhibited a significant increase in stroke volume (SV) with abdominal breathing compared with self-pattern breathing (Figure 3), while cardiac output remained at the same level with each breathing condition.

Table 3 – Femoral arterial blood flow and arterial cross sectional area for breathing patterns and during knee extension exercise

Protocol		Controls	P- value	HF group	P- value
Q_{fa} (l/min)					
At Rest	Self-pattern breathing	0.08 ± 0.01		0.09 ± 0.01	
	Abdominal breathing	0.09 ± 0.02	0.883	0.10 ± 0.01	0.593
Exercise	Self-pattern breathing	0.63 ± 0.20		0.15 ± 0.03	
	Abdominal breathing	0.50 ± 0.11	0.495	0.20 ± 0.01	0.197
CSA_{fa}- end-exp (cm²)					
At Rest	Self-pattern breathing	0.30 ± 0.04		0.37 ± 0.07	
	Abdominal breathing	0.35 ± 0.04	0.016	0.30 ± 0.02	0.300
Exercise	Self-pattern breathing	0.34 ± 0.04		0.27 ± 0.04	
	Abdominal breathing	0.31 ± 0.03	0.342	0.35 ± 0.08	0.335

Q_{fa} : femoral arterial blood flow; ; CSA_{fa} - end-exp: cross-sectional area of femoral arterial blood flow in the end of expiration. *The mean difference is significant at the 0.05 level between self-pattern and abdominal breathing. § The mean difference is significant at the 0.05 level between abdominal breathing and at rest.

Table 4 – Femoral venous blood flow and venous cross sectional area for breathing patterns and during knee extension exercise

	Protocol	Controls	P- value	HF group	P- value
Q_{fv} (l/min)					
At Rest	Self-pattern breathing	0.06 ± 0.00		0.07 ± 0.03	
	Abdominal breathing	0.11 ± 0.02*	0.036	0.09 ± 0.01	0.090
Exercise	Self-pattern breathing	0.24 ± 0.06 [§]		0.14 ± 0.05	
	Abdominal breathing	0.37 ± 0.08 [§]	0.124	0.27 ± 0.07 [§]	0.080
CSA_{fv}- end-exp (cm²)					
At Rest	Self-pattern breathing	0.46 ± 0.09		0.48 ± 0.08	
	Abdominal breathing	0.56 ± 0.11	1.000	0.51 ± 0.06	0.900
Exercise	Self-pattern breathing	0.41 ± 0.10		0.41 ± 0.11	
	Abdominal breathing	0.58 ± 0.10*	1.000	0.30 ± 0.05	0.876

Q_{fv}: femoral venous blood flow; ; CSA_{fv}- end-exp: cross-sectional area of femoral venous blood flow in the end of expiration. *The mean difference is significant at the 0.05 level between self-pattern and abdominal breathing. [§]The mean difference is significant at the 0.05 level between abdominal breathing and at rest.

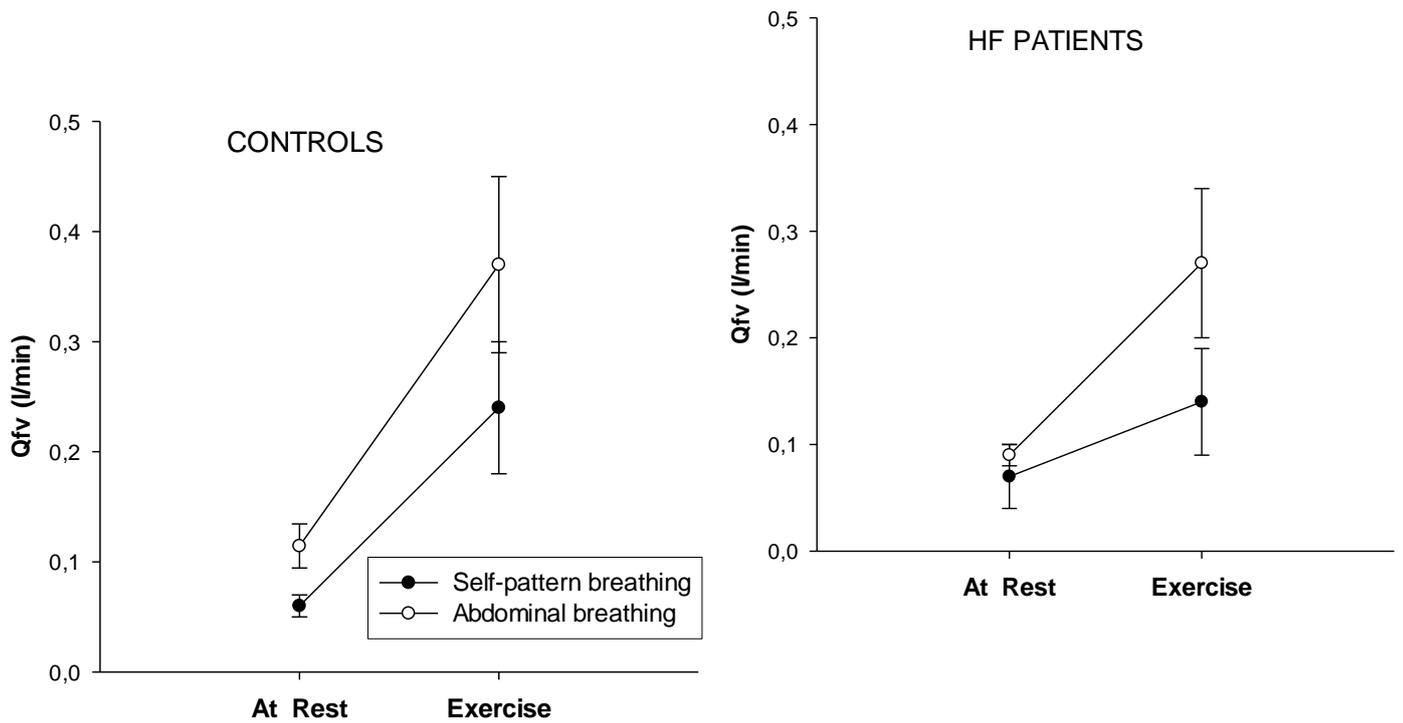


Figure 2 - Femoral venous blood flow for breathing patterns at rest in healthy controls (A) and HF patients group (B). Data presented in media and standard error. * $p < 0.05$ between self-pattern and abdominal breathing.

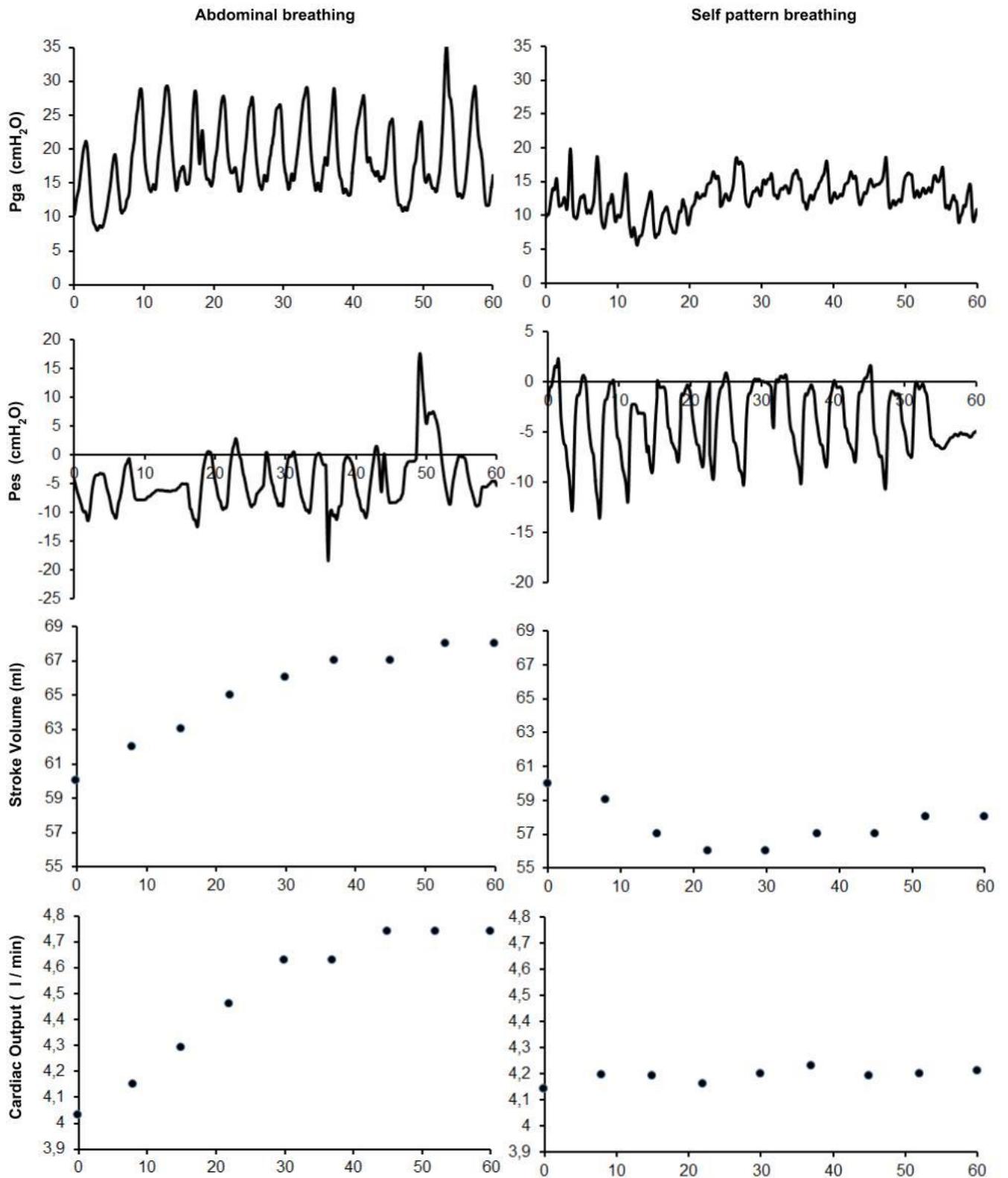


Figure 3 - Raw data traces showing gastric (Pga) and oesophageal (Pes) pressure, stroke volume and cardiac output during the last 5 minute of at rest with abdominal and self-breathing in a representative subject of control group.

End-diastolic volume of the left ventricular (EDV-LV) also slightly increased with abdominal breathing compared with self-pattern breathing (Table 5).

Table 5 – Central hemodynamic parameters during at rest and knee extension exercise

Parameter measured	At Rest			Exercise		
	Self-pattern breathing	Abdominal breathing		Self-pattern breathing	Abdominal breathing	
SV (ml)						
Controls	43.5 ± 3.5	52.6 ± 3.6*	0.033	52.5 ± 5.4	61.5 ± 3.6	0.068
HF group	44.5 ± 4.3	41.8 ± 3.6	0.219	59.8 ± 6.9	49.4 ± 5.3	0.062
CO (l/min)						
Controls	3.7 ± 0.2	4.3 ± 0.3	0.143	5.0 ± 0.7	5.6 ± 0.3	0.266
HF group	3.3 ± 0.3	3.4 ± 0.4	0.467	4.7 ± 0.5	3.9 ± 0.4	0.152
HR (bpm)						
Controls	82 ± 5	80 ± 5	0.672	95 ± 6	93 ± 5	0.563
HF group	77 ± 6	85 ± 5	0.195	78 ± 7	80 ± 6	0.325
EDV (ml)						
Controls	107 ± 8	120 ± 4*	0.017	107 ± 14	126 ± 9	0.088
HF group	108 ± 7	109 ± 16	0.957	120 ± 10	102 ± 6*	0.027

SV: stroke volume; CO: cardiac output; HR: heart rate; EDV: end-diastolic volume.

*The mean difference is significant at the 0.05 level between self-pattern and abdominal breathing.

Similar to the healthy controls, the mean Q_{fv} during a 5 min breathing period showed an increase with abdominal breathing compared to self-pattern breathing for the HF group. However, the change in mean flow was lower in magnitude and was not considered significant. Moreover, unlike the control group, this did not appear to affect SV (Figure 4). Heart rate and cardiac output also did not change with breathing patterns.

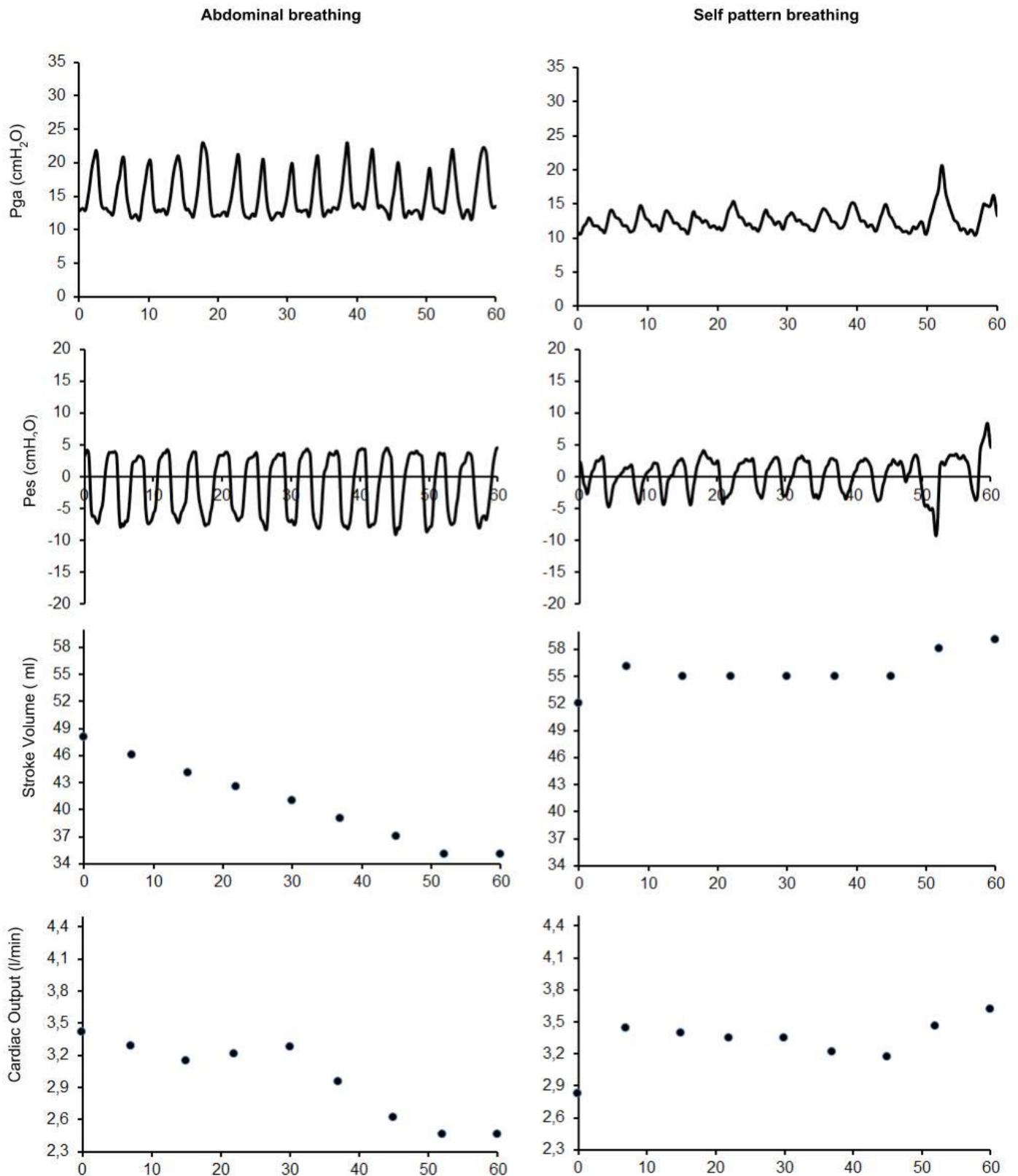


Figure 4 - Raw data traces showing gastric (Pga) and oesophageal (Pes) pressure, stroke volume and cardiac output during the last 5 minute of abdominal and self-breathing at rest in a representative subject of HF patients.

A significant correlation was found between SV and ΔP_{ga} , for the healthy control group during the first 5 min period of abdominal breathing ($r = 0.89$, $P \leq 0.05$), while it was not found with self-pattern breathing. In contrast, there was no significant correlation between SV and ΔP_{ga} for either breathing condition for the HF group.

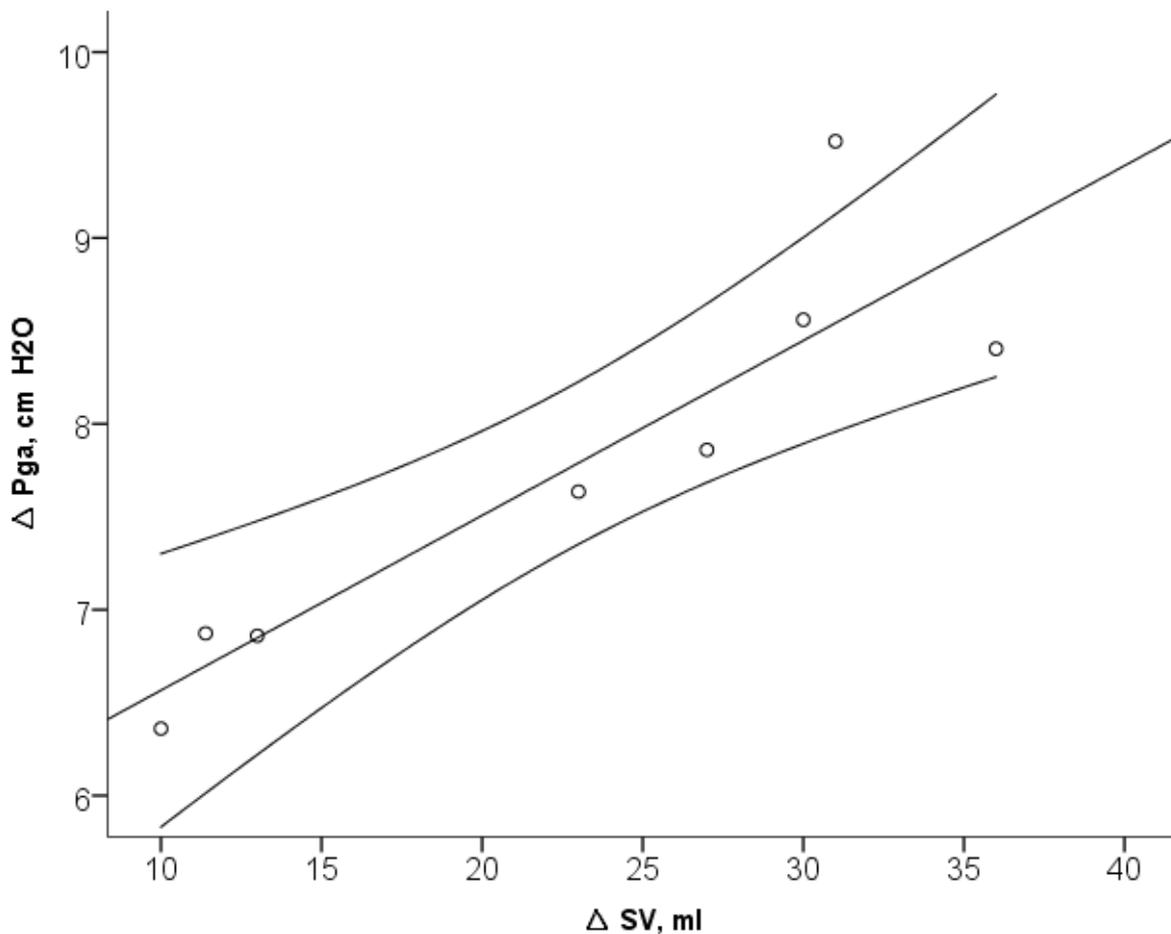


Figure 5 - Pearson correlation between the differences in gastric pressure (P_{ga}) and stroke Volume (SV) at rest for the healthy controls group.

Ventilation, pulmonary mechanical responses, respiratory muscle loading, and fatigue

Table 6 lists the ventilatory measurements associated with self-pattern breathing versus abdominal breathing. For both the control group and the HF group, a significant increase in tidal volume was detected during abdominal breathing compared with self-pattern breathing ($P \leq 0.05$ in each case). The HF group also exhibited a higher minute ventilation during the 5 min period of abdominal breathing compared to the self-pattern breathing period.

Table 6 – Metabolic and ventilatory parameters according breathing pattern at rest and during knee extension exercise

Parameter measured	At Rest		Exercise	
	Self-pattern breathing	Abdominal breathing	Self-pattern breathing	Abdominal breathing
VT (L)				
Controls	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.1*	1.5 ± 0.2	1.9 ± 0.2*
HF group	1.1 ± 0.1	1.4 ± 0.2*	1.2 ± 0.2	1.6 ± 0.2
BF (1/min)				
Controls	17 ± 2.0	16 ± 0.9	18 ± 0.0	16 ± 0.0
HF group	14 ± 0.8	14 ± 0.9	18 ± 1.3	18 ± 2.6
V'E (L/min)				
Controls	21.4 ± 5.9	26.0 ± 3.0	31.9 ± 4.7	37.1 ± 5.8 [§]
HF group	14.7 ± 1.1	20.0 ± 2.4*	23.0 ± 2.7	26.8 ± 2.3* [§]
PetO ₂ (mm Hg)				
Controls	122.7 ± 4.2	131.7 ± 2.8*	119.0 ± 4.0	121.1 ± 2.8* [§]
HF group	123.3 ± 2.9	128.0 ± 3.8*	121.3 ± 3.1	121.3 ± 3.4 [§]
PetCO ₂ (mm Hg)				
Controls	24.4 ± 2.6	19.0 ± 1.7*	26.4 ± 2.6	24.4 ± 2.1 [§]
HF group	24.7 ± 1.9	21.6 ± 2.4*	24.4 ± 2.2	24.1 ± 2.2 [§]
VO ₂ /kg (ml/min/kg)				
Controls	4.5 ± 0.8	4.6 ± 0.6	7.7 ± 0.6	9.1 ± 0.5 [§]
HF group	3.7 ± 0.3	3.6 ± 0.3	6.3 ± 0.5	7.3 ± 0.5*
VO ₂ (l/min)				
Controls	0.244 ± 0.03	0.318 ± 0.05	0.611 ± 0.04	0.750 ± 0.06* [§]
HF group	0.298 ± 0.03	0.294 ± 0.03	0.507 ± 0.06	0.564 ± 0.05 [§]
METS				
Controls	1.30 ± 0.2	1.40 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.4 ± 0.1* [§]
HF group	1.06 ± 0.1	1.05 ± 0.1	1.8 ± 0.1	2.1 ± 0.1* [§]

VT: volume tidal ; BF: breathing rate; V'E: minute ventilation; PetO₂: end-tidal oxygen tension; PetCO₂: end-tidal carbon dioxide tension; VO₂/kg: oxygen uptake in millilitres of oxygen per kilogram of bodyweight per minute; VO₂: absolute oxygen uptake ; METS: metabolic equivalent.

Effects of breathing patterns on pulmonary pressure during knee extension exercise

Healthy controls exhibited a tendency to increase inspiratory abdominal production during knee extension exercises compared to self-pattern breathing conditions over a 5 minute period ($\Delta P_{ga} = 10 \pm 2.6$ cm H₂O and 5.9 ± 1.1 cm H₂O, respectively; $P = 0.06$). In contrast, patients in the HF group significantly altered their inspiratory abdominal production with abdominal breathing versus self-pattern breathing conditions during knee extension exercises ($\Delta P_{ga} = 11.5 \pm 2.6$ cm H₂O and 3.7 ± 1.0 cm H₂O, respectively; $P \leq 0.05$).

For the ΔP_{eso} associated with the control and HF groups, there was no significant difference. In addition, there was no significant difference in the ΔP_{di} values during knee extension exercises for both groups.

Effects of breathing patterns on femoral venous blood flow and parameters of central hemodynamics during knee extension exercise

For the healthy control group, the addition of knee extension exercise (15% of 1RM load = 14.7 ± 2.6 kg) with abdominal breathing resulted in the increase of Q_{fv} when compared to rest with abdominal breathing (0.37 ± 0.08 and 0.11 ± 0.02 , respectively; $P \leq 0.05$). The knee extension exercise (15% of 1RM load = 7.2 ± 1.6 kg) to HF patients performing abdominal breathing had a tendency towards a increased the Q_{fv} versus self-pattern breathing (0.27 ± 0.07 and 0.14 ± 0.05 , respectively; $P = 0.08$).

Regarding SV and heart rate, the control group exhibited no significant difference in either parameter when each breathing method was combined with knee extension exercise (Figure 8). Consequently, cardiac output for the control

group did not exhibit a significant difference with either breathing method. In contrast, a difference in SV was found for HF patients using self-pattern breathing versus abdominal breathing during knee extension exercise, with the former associated with a higher SV than the latter. However, this difference was not significant. Similarly, no significant difference between exercise with abdominal breathing versus self-pattern breathing was found (Figure 9). In addition, there was no difference in heart rate between the two breathing conditions during exercise for the HF group.

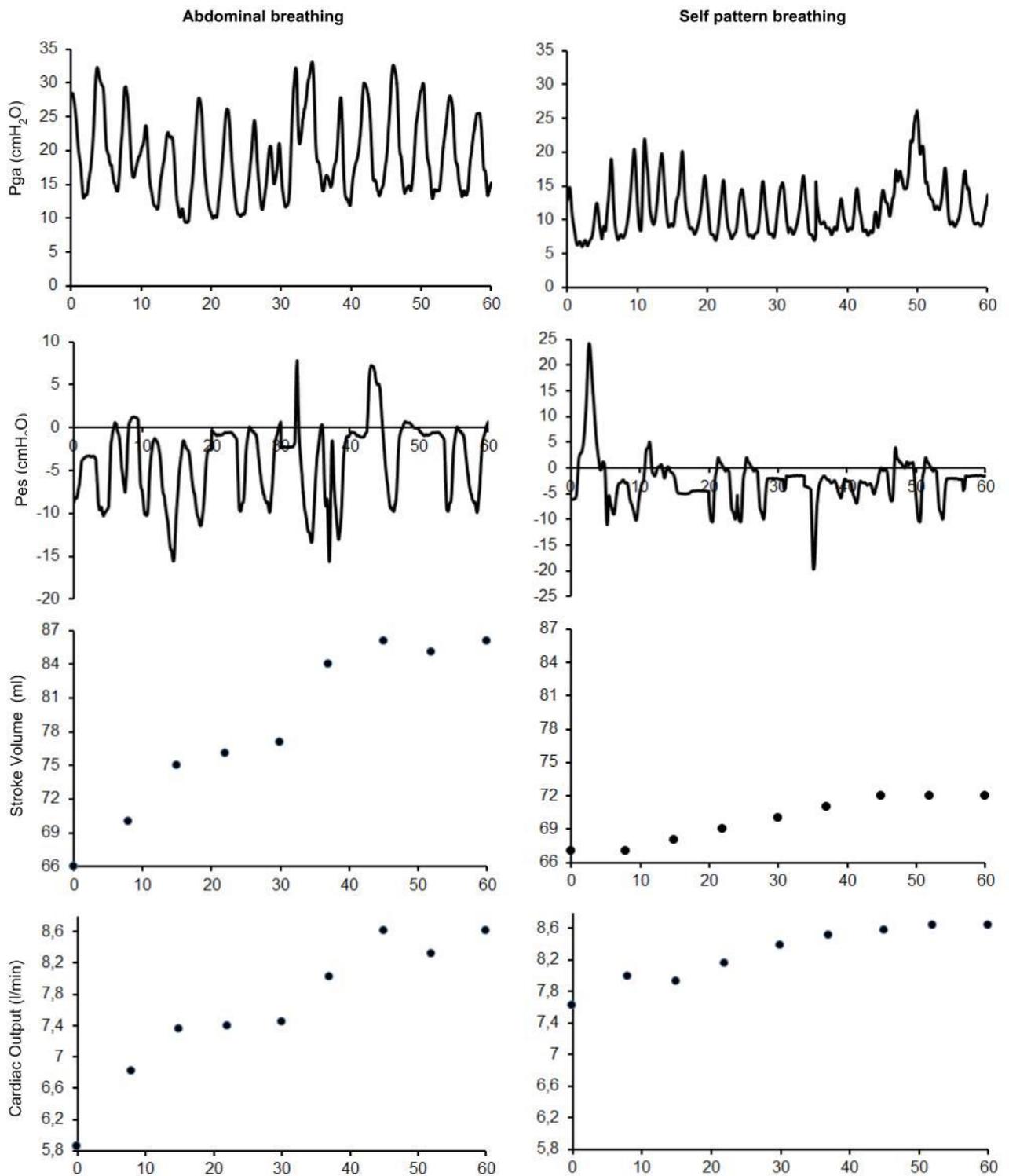


Figure 6 - Raw data traces showing gastric (Pga) and oesophageal (Pes) pressure, stroke volume and cardiac output during the fifth minute of knee extension exercise with abdominal and self-breathing in a representative subject of control group.

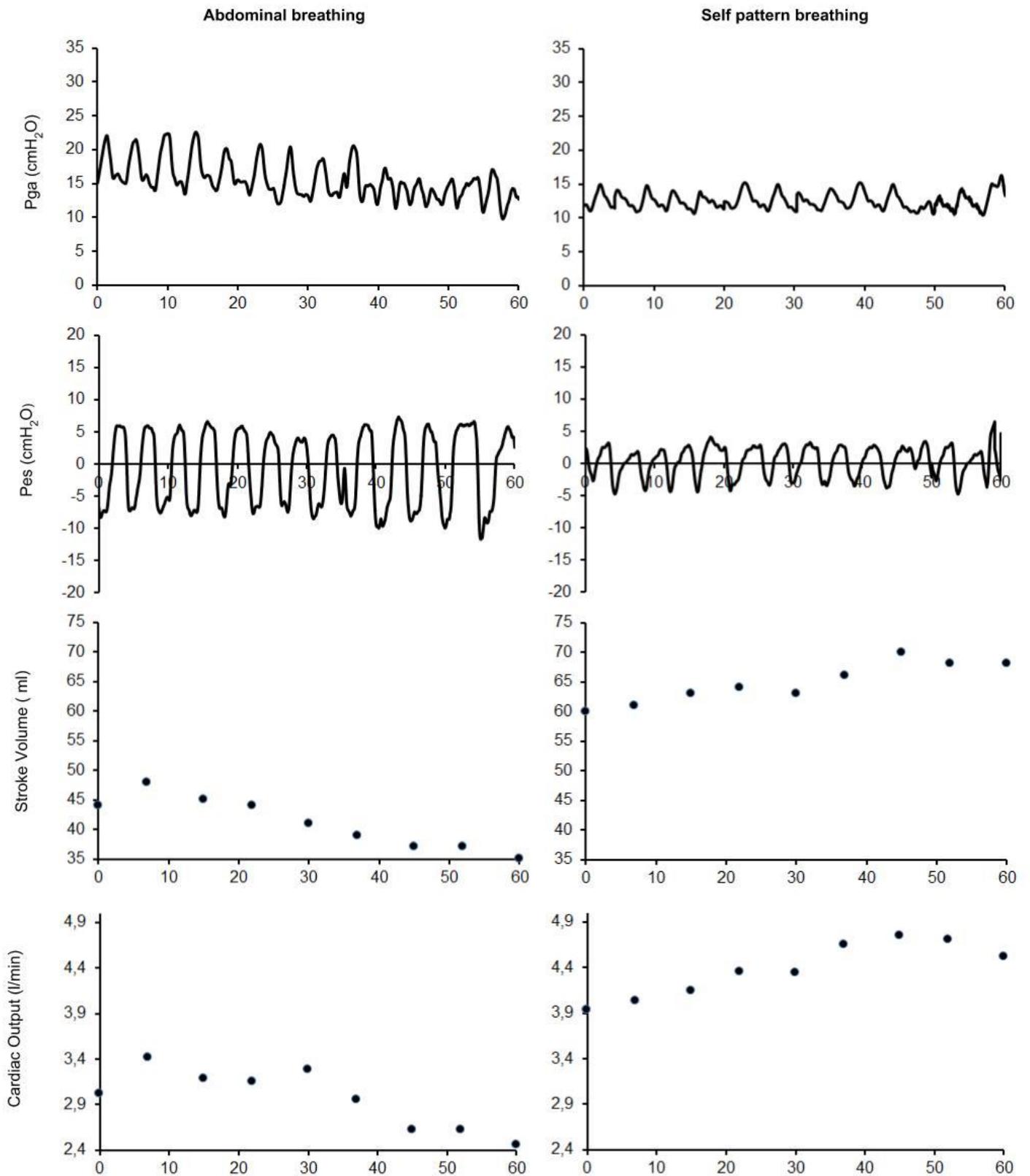


Figure 7 - Raw data traces showing gastric (Pga) and oesophageal (Pes) pressure, stroke volume and cardiac output during the fifth minute of knee extension exercise with abdominal and self-breathing in a representative subject of HF group.

Effects of breathing patterns on pulmonary mechanic responses and ventilation during knee extension exercise

For the healthy control group, a significant increase in tidal volume was observed with abdominal breathing during knee extension exercise compared to the use of self-pattern breathing ($P \leq 0.05$). In contrast, the HF group exhibited no significant difference in tidal volume for the two breathing conditions. However, the HF group was associated with a higher minute ventilation with abdominal breathing compared to self-pattern breathing during exercise.

An increase in oxygen consumption was also observed for both the healthy control group and the HF group with abdominal breathing versus self-pattern breathing conditions ($9.1 \pm 0.5 \text{ VO}_2/\text{kg}$ and $7.7 \pm 0.6 \text{ VO}_2/\text{kg}$ versus $7.3 \pm 0.5 \text{ VO}_2/\text{kg}$ and $6.3 \pm 0.5 \text{ VO}_2/\text{kg}$, respectively in each case). However, the difference was only significant for the HF group ($P \leq 0.05$). In addition, healthy controls using abdominal breathing during showed a tendency towards increased VO_2/kg compared to HF patients ($P = 0.08$). The metabolic equivalent (METS) for both healthy controls and HF patients undergoing knee extension exercise was also found to increase with abdominal breathing versus self-pattern breathing ($P \leq 0.05$).

For both healthy controls and the HF group, ΔPdi during knee extension exercise did not show a significant difference for either breathing condition.

Effects of breathing patterns and exercise on perception of dyspnea, fatigue in the lower limbs, time to exhaustion and respiratory muscle fatigue

When a Borg scale was used to evaluate the rate of perceived dyspnea, a higher perception of dyspnea was reported in both groups at rest during abdominal breathing. During exercise, this difference was not significant.

When this scale was used to evaluate the rate of perceived exertion of fatigue in the lower limbs, there was no difference between the two breathing conditions at rest in both groups. However, during exercise was showed a tendency towards a higher perception of fatigue in the lower limbs for healthy controls with self-pattern breathing compared to abdominal breathing. The time to exhaustion observed during knee-extension exercise in minute did not exhibit a significant difference with either breathing method in healthy controls, despite a higher time to exhaustion with abdominal breathing. However, the HF patients showed a higher time to exhaustion with self-pattern breathing compared to abdominal breathing (Table 7).

Table 7 – Dyspnea and lower limb Borg scale values with breathing and knee extension exercise

		Dyspnea Borg		Lower limb Borg		Time to exhaustion (min)	
Protocol		Controls	HF group	Controls	HF group	Controls	HF group
At Rest	Self-pattern breathing	0.6 ± 0.4	3.0 ± 0.5	0.7 ± 0.6	0.2 ± 0.1	N/A	N/A
	Abdominal breathing	2.1 ± 0.9*	2.0 ± 0.8*	0.3 ± 0.2	0.6 ± 0.5	N/A	N/A
P-value		0.012	0.029	0.548	0.506	-	-
Exercise	Self-pattern breathing	2.5 ± 0.7	5.0 ± 1.4	5.2 ± 0.9	6.0 ± 1.7	8.6 ± 1.0	10.6 ± 1.9
	Abdominal breathing	2.9 ± 1.1	5.7 ± 0.8	4.1 ± 0.6	8.3 ± 1.5	9.4 ± 0.6	6.0 ± 0.7*
P-value		0.650	0.660	0.076	0.306	0.196	0.017

Borg: the scale used to evaluate the rate of perceived exertion; N/A: not applicable.

*The mean difference is significant at the 0.05 level between self-pattern and abdominal breathing.

Moreover, HF patients exhibited a tendency to increase the rate of perceived dyspnea/ time to exhaustion ratio during exercise when compared to abdominal breathing. Additionally, a higher rate of perceived lower limb/ time to exhaustion ratio was observed in HF patients during exercise when compared to abdominal breathing (Table 8).

Table 8 – Dyspnea and lower limb Borg scale by Tlim values with knee extension exercise

	Protocol	Dyspnea Borg/ Tlim ratio		Lower limb Borg/ Tlim ratio	
		Controls	HF group	Controls	HF group
Exercise	Self-pattern breathing	0.35 ± 0.13	0.53 ± 0.16	0.71 ± 0.18	0.67 ± 0.23
	Abdominal breathing	0.29 ± 0.10	1.04 ± 0.22	0.44 ± 0.07	1.51 ± 0.31*
P-value		0.636	0.080	0.090	0.040

*The mean difference is significant at the 0.05 level between self-pattern and abdominal breathing.

The MRR achieved by the control group post protocol was slightly greater than that achieved pre protocol. However, in the HF group a decrease in MRR post protocol was observed, although these comparisons were not significant (Table 9).

Table 9 – Esophageal pressure and MRR pre and post protocol

	P _{eso}		MRR		
	Controls	HF group	Controls	HF group	
Pre	-54.5 ± 16.6	-47.7 ± 13.7	1.47 ± 0.4	1.48 ± 0.8	
Post	-62.8 ± 20.7	-54.0 ± 22.9	1.51 ± 0.5	1.22 ± 0.3	
P-value		0.087	0.199	0.704	0.116

Intraobserver variability

Intraobserver variability of measurements was determined by applying echography to three members of the control group and to four members of the HF group. During rest, the coefficients of variation for venous and arterial vessel diameters of the controls were $3.0 \pm 1.7\%$ and $2.7 \pm 1.3\%$, respectively. During exercise in a seated position, the values were $1.6 \pm 0.4\%$ and $3.4 \pm 0.9\%$, respectively. For the HF group, these values were $3.9 \pm 2.7\%$ and $1.8 \pm 0.5\%$ during rest and $8.5 \pm 1.2\%$ and $1.9 \pm 1.2\%$ during exercise, respectively in each case. The coefficients of variation for venous and arterial blood velocity were $11.5 \pm 1.3\%$ and $8.8 \pm 0.9\%$ during rest and $6.0 \pm 5.0\%$ and $3.7 \pm 2.9\%$ during exercise for the control group, respectively in each case. For the HF group, these values were $18.6 \pm 7.3\%$ and $5.6 \pm 1.3\%$ during rest, and $13.1 \pm 9.8\%$ and $22.2 \pm 1.3\%$ during exercise, respectively in each case.

DISCUSSION

The main findings of this study can be summarized as follows: (1) at rest during abdominal breathing healthy controls exhibited an increase in inspiratory abdominal pressure that was associated with a significant increase of femoral return from the lower limbs, and this resulted in a significant increase in SV; (2) HF patients exhibited only a tendency to a higher femoral venous return from the lower limbs as well a decrease in SV with increased abdominal pressure at rest; (3) the respiratory-related differences in femoral venous return remained with the addition of quadriceps muscle contractions to both groups; (4) HF patients as a result presented a lower time to exhaustion with abdominal breathing during the exercise protocol.

In work by Miller et al.¹⁶, respiratory muscle pressure was found to be the predominant factor in modulating venous return from locomotor limbs both at rest and during calf contractions in healthy subjects. To evaluate the effects of inspiratory abdominal pressure on femoral venous blood flow, we employed a similar protocol to investigate its repercussion on the parameters that characterize central hemodynamics at rest and during knee extension exercise (KEE) for healthy controls and heart failure (HF) patients. However, quadriceps contractions were performed instead of calf contractions in order to avoid retention of stream flow in venous vessels in the upper thigh.

When rhythmic contractions of abdominal muscles were performed to achieve abdominal breathing in the present study, Q_{fv} was measured at the end of the course of a breath. Our control group results are consistent with the findings of previous studies involving healthy young adults and the beneficial hemodynamics effects of circulatory function of the diaphragm^{5,4}. Aliverti et al.⁵ reported an

increase in displacements of blood from the trunk, presumably coming from the splanchnic vascular bed during increases in abdominal pressure. Step (ramp) increased in abdominal pressure resulting in rapid emptying presumably from the liver followed by a slower flow from non-hepatic viscera. Splanchnic emptying shifted up to 650 ml blood. With emptying, the increased hepatic vein flow increases the blood pressure at its entry into the inferior vena cava and abolishes the pressure gradient producing flow between the femoral and inferior vena cava inducing blood pooling in the legs. It is hypothesized that the abdominal pump action generated in the present study promoted splanchnic blood emptying with increased abdominal pressure, and subsequent refilling following a decrease in pressure. Furthermore, Takata et al.¹⁹ found that an increase in abdominal pressure was more important than a decrease in pleural pressure during diaphragmatic contraction under hypervolemic conditions in order for the central venous pressure to rise, rather than fall, during inspiration. For the control group, this may explain the increase in venous return and the increase in preload according to the Frank-Starling mechanism.

Previous studies on pacing-induced diaphragmatic stimulation have focused on patients with respiratory conditions, as an example the respiratory weakness in HF patients. Conditioning of the phrenic nerve and diaphragm activation induced by pacing phrenic showed not only improve ventilatory function, but also positively influence systolic performance². However, this beneficial effect was not found in the HF patients examined. Reduced myocardial contractility, which characterizes HF patients, can lead to a shift to the right in the pressure-volume diagram for these patients. This would indicate that the sarcomere length reserve is exhausted, or compromised, due to impaired relaxation or reduced distensibility of the ventricular

wall. Consequently, a failing heart cannot further augment SV by acutely increasing end diastolic volume, suggesting that the Frank-Starling reserve is essentially exhausted for HF patients^{20,21}.

While the addition of a limb muscle pump produced increase in venous blood flow from the lower limbs during both breathing conditions in both groups, an increase in venous blood flow was markedly blunted in the HF patients. The muscle pump effect has been considered important for inducing muscle hyperemia at the start of an exercise regimen^{22,23}. However, it remains a controversial effect²⁴. It is possible that the contribution of a muscle pump to muscle perfusion differs among the models examined, and it has been observed to range from the absence of an effect during an isometric contraction to maximum contribution during upright locomotor exercise. Lutjemeier et al.²⁵ found that light exercise provided a net benefit to perfusion, and a muscle pump promoted muscle perfusion independent of its effects on venous hydrostatic pressure. However, heavy exercise did represent a net impediment to hyperemia. Moreover, the blood flow during relaxation from a contraction under all conditions was consistently higher than flow during the immediate post-exercise period²⁵. Shiotani et al.²² also previously demonstrated that a muscle venous pump increased femoral blood flow at least threefold via a venous pressure drop-dependent mechanism that was impaired in HF patients. Several possible mechanisms were proposed for this observation, including the possibility of elevated central venous pressure, which could impede the pump effect; venous valve insufficiency, which could increase venous backflow; and skeletal muscle atrophy, which has the potential to reduce the power of the muscle pump. In the present study, HF patients exhibited a 50% decrease in 1 RM load compared to the control group. It has also been shown that circulating levels of

inflammatory cytokines correlate with deteriorating exercise capacity²⁶. For example, inadequate perfusion with muscle exercise could lead to an increase in levels of reactive oxygen species, thereby triggering muscle inflammation and contributing to skeletal abnormal responses in HF patients^{27,28}

The addition of knee extension exercise to the breathing methods employed was found to reduce respiratory-related differences in femoral venous return. However, it also produced a significant variation in SV for both the control group and HF patients. According to Miller et al.¹⁶, the addition of quadriceps contractions to healthy controls can help minimize respiratory-related fluctuations in locomotor limb venous return by ejecting a greater volume of blood from the lower limb with each concentric contraction. This results in an overall reduction of the capacitance and compliance of the venous vessels within the upper thigh.

Another finding extremely important of the present study was that during knee extension exercise, the abdominal breathing pattern was associated with a tendency to reduction in leg discomfort and longer time until exhaustion for healthy controls. This suggests that the physiological benefits observed with abdominal breathing pattern tended to improve exercise tolerance and reduce limb effort perception. On the other hand, HF patients that did not present favorable physiological effects with abdominal breathing, showed a significant lower exercise tolerance and higher rate of limb discomfort/ time to exhaustion ratio and dyspnea/ time to exhaustion ratio with this pattern of breathing.

CONCLUSION

The present study demonstrates that in healthy controls, abdominal pressure produced by the inspiratory muscles can increase net venous return and improve SV. These were not observed in HF patients probably due to a limited Frank-Starling reserve.

REFERENCES

1. Ishii K, Kurosawa H, Koyanagi H, et al. Effects of bilateral transvenous diaphragm pacing on hemodynamic function in patients after cardiac operations. Experimental and clinical study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*.1990;100(1):108-114.
2. Roos M, Kobza R, Jamshidi P, et al. Improved cardiac performance through pacing-induced diaphragmatic stimulation: a novel electrophysiological approach in heart failure management? *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11(2):191-199.
3. Willeput R, Rondeux C, De Troyer A. Breathing affects venous return from legs in humans. *Journal of applied physiology*. 1984;57(4):971-976.
4. Aliverti A, Uva B, Laviola M, et al. Concomitant ventilatory and circulatory functions of the diaphragm and abdominal muscles. *Journal of applied physiology*. 2010;109(5):1432-1440.
5. Aliverti A, Bovio D, Fullin I, et al. The abdominal circulatory pump. *PloS one*. 2009;4(5):e5550.
6. Cingolani HE, Perez NG, Cingolani OH, Ennis IL. The Anrep effect: 100 years later. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2013;304(2):H175-182.
7. Stewart JM, Medow MS, Montgomery LD, McLeod K. Decreased skeletal muscle pump activity in patients with postural tachycardia syndrome and low peripheral blood flow. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2004;286(3):H1216-1222.

8. Hogan MC, Grassi B, Samaja M, Sary CM, Gladden LB. Effect of contraction frequency on the contractile and noncontractile phases of muscle venous blood flow. *Journal of applied physiology*.2003;95(3):1139-1144.
9. 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. *Journal of American College of Cardiology*. 2006;47(4):757-763.
10. 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. *Journal of American College of Cardiology*. 2008;51(17):1663-1671.
11. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*.2002;166(4):518-624.
12. Simoes RP, Mendes RG, Castello V, et al. Heart-rate variability and blood-lactate threshold interaction during progressive resistance exercise in healthy older men. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*. 2010;24(5):1313-1320.
13. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2002;34(2):364-380.
14. Kyroussis D, Mills G, Hamnegard CH, et al. Inspiratory muscle relaxation rate assessed from sniff nasal pressure. *Thorax*. 1994;49(11):1127-1133.
15. Coirault C, Chemla D, Lecarpentier Y. Relaxation of diaphragm muscle. *Journal of applied physiology*. 1999;87(4):1243-1252.

16. Miller JD, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Skeletal muscle pump versus respiratory muscle pump: modulation of venous return from the locomotor limb in humans. *Journal of Physiology*. 2005;563(Pt 3):925-943.
17. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2008;294(6):H2465-2472.
18. Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *European Journal of Applied Physiology*. 2000;82(4):313-320.
19. Takata M, Wise RA, Robotham JL. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *Journal of applied physiology*. 1990;69(6):1961-1972.
20. Jacob R, Dierberger B, Kissling G. Functional significance of the Frank-Starling mechanism under physiological and pathophysiological conditions. *European heart journal*. 1992;13(Suppl E):7-14.
21. Komamura K, Shannon RP, Ihara T, et al. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *The American journal of physiology*. 1993;265(4 Pt 2):H1119-1131.
22. Shiotani I, Sato H, Yokoyama H, et al. Muscle pump-dependent self-perfusion mechanism in legs in normal subjects and patients with heart failure. *Journal of applied physiology*. 2002;92(4):1647-1654.

23. Laughlin MH, Schrage WG. Effects of muscle contraction on skeletal muscle blood flow: when is there a muscle pump? *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1999;31(7):1027-1035.
24. Hamann JJ, Valic Z, Buckwalter JB, Clifford PS. Muscle pump does not enhance blood flow in exercising skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 2003;94(1):6-10.
25. Lutjemeier BJ, Miura A, Scheuermann BW, Koga S, Townsend DK, Barstow TJ. Muscle contraction-blood flow interactions during upright knee extension exercise in humans. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1575-1583.
26. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1990;323(4):236-241.
27. Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(4):537-546.
28. Dalla Libera L, Vescovo G, Volterrani M. Physiological basis for contractile dysfunction in heart failure. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(25):2572-2581.

APÊNDICE

Anexo II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) voluntários pacientes

Este termo de consentimento livre e esclarecido descreve finalidades, procedimentos, benefícios, desconfortos e precauções relativos ao estudo.

Os pacientes com IC apresentam qualidade de vida prejudicada por vários fatores de funcionamento do coração que produzem limitação ao exercício. Porém, tem sido sugerido que fatores periféricos, localizados no músculo esquelético principalmente, sejam os principais determinantes da baixa tolerância ao esforço nesses indivíduos.

A ação da bomba muscular periférica que promove o aumento da circulação ao exercício é fundamental para fornecimento de oxigênio para o músculo.

A bomba muscular ventilatória também contribuir para o aumento de sangue durante o exercício, portanto, não há comprovação se estes mecanismos estão preservados nos pacientes com IC. Para isso, faz-se necessário a aferição do fluxo sanguíneo e pressão intrapleural em condições de repouso e exercício em pacientes com IC e pessoas saudáveis.

Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária do (a) senhor (a) neste estudo, que tem a finalidade de verificar a resposta do retorno venoso sanguíneo ao coração com predomínio de respiração torácica e diafragma em posição sentada, em repouso e com movimento da perna.

Caso o(a) senhor (a) aceitar, o tempo de sua participação no estudo será de 3 dias com uma semana de intervalo.

Em um primeiro e segundo dia, o (a) senhor (a) será submetido (a) a um breve exame físico com seu histórico médico passado anotado e realização de medidas iniciais como teste de exercício em esteira, pressões respiratórias e teste de capacidade muscular máxima e de resistência.

Em um terceiro dia, serão realizados novas coletas para pesquisa. Com o (a) senhor (a) em posição sentada, com a finalidade de aferir a pressão esofágica e gástrica, que estimará a sua pressão produzida a cada inspiração e expiração, serão instalados dois cateteres com balões de látex acoplados, até o esôfago e estomago.

Os cateteres serão lubrificadas com pomada neutra ou, de preferência, contendo anestésico tópico, como lidocaína. Em seguida, será escolhida a narina mais larga ou a que o paciente preferir.

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA
VERSÃO APROVADA
08 / 10 / 2012
n209197 83

HCPA/GPP
RECEBIL
03 OUT. 2012
Proj. nº 09197

Todo o processo será lento, com manobras muito delicadas e sem forçar qualquer obstáculo.

Será solicitado ao (a) senhor (a) que respire normalmente e, ao sentir o cateter na garganta, iniciar deglutições seguidas. Se o (a) senhor (a) demonstrar uma forte ansiedade ou começar a se tornar muito resistente à passagem do cateter, a introdução será interrompida.

Complicações ou intercorrências são raras durante o procedimento. Mas efeitos colaterais são constantemente monitorizados durante o exame, estando a equipe habilitada para o tratamento imediato de qualquer uma dessas complicações.

Após a colocação do cateter na posição desejada, o (a) senhor (a) será solicitado ao senhor (a) inspirar ou encher o pulmão de forma rápida e intensa. Isso será repetido seis vezes, com tempo de um minuto de descanso entre as manobras.

Após o (a) senhor (a) será posicionado sentado em um aparelho de ginástica com joelhos dobrados para a avaliação dos gases respiratórios.

Antes disso, eletrodos adesivos serão colocados sobre seu tórax e medirão fluxos e volumes cardíacos durante a respiração. Será pedido ao (a) senhor (a) para respirar em um bucal onde serão realizadas suas medidas respiratórias.

Será solicitado então que realize uma inspiração utilizando principalmente os músculos do tórax e depois com os músculos abdominais. Estas aferições serão realizadas em condições de repouso e exercício.

Enquanto o (a) senhor (a) realiza os padrões respiratórios solicitados será medida a velocidade do fluxo sanguíneo venoso da perna por Ecocardiografia Doppler no repouso e durante contração da coxa, que será o movimento de dobrar e estender o joelho através de um banco de ginástica.

O (a) senhor (a) será orientado (a) a alternar entre respiração diafragmática e torácica por períodos de 5 minutos com ou sem contração da coxa, que será definida por pesos acoplados ao banco de ginástica.

No período total de 35 minutos será mensurado o fluxo do sanguíneo femoral pelo exame eco - doppler venoso.

As informações dos exames serão gravadas para serem revisadas e analisadas pelos autores do estudo.

A participação neste estudo não trará benefício direto ao (a) senhor (a). Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que não existe alteração de controle de

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

08 / 10 / 2012
nº 09197 83

fluxo sanguíneo para as pernas durante o exercício no paciente com IC. Portanto, somente no final do estudo poderemos concluir se existe ou não tal alteração.

Será garantida a liberdade da retirada de consentimento do (a) senhor (a) a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

As informações obtidas durante não identificarão o (a) senhor (a), garantindo assim o anonimato, e serão usadas para fins científicos. Em qualquer etapa do estudo, o (a) senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra. Nadine Clausel que pode ser encontrado no endereço Rua Ramiro Barcelos, 2350 Bairro Bom Fim Porto Alegre-RS (telefone 051 3359.7861).

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O (a) senhor (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo com a colocação dos cateteres, o (a) senhor (a) participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Os pesquisadores comprometem-se em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que foram lidas, descrevendo o estudo intitulado:

“Modulação do Retorno Venoso de Membros Inferiores por ação da Bomba Muscular Periférica versus Bomba Ventilatória em indivíduos saudáveis e pacientes com Insuficiência Cardíaca”.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

08 / 10 / 2012

nº 09197 83

4

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA08/10/2012

nº 09197 83

