

PAULO CESAR GOBERT DAMASCENO CAMPOS

**REGURGITAÇÃO VALVAR FUNCIONAL EM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
CONGESTIVA DESCOMPENSADA: MONITORAÇÃO NÃO-INVASIVA
POR BIOIMPEDÂNCIA CARDÍACA E ECOCARDIOGRAFIA E
RESPOSTA À TERAPÊUTICA CLÍNICA**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.

SÃO PAULO

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

PAULO CESAR GOBERT DAMASCENO CAMPOS

**REGURGITAÇÃO VALVAR FUNCIONAL EM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
CONGESTIVA DESCOMPENSADA: MONITORAÇÃO NÃO-INVASIVA
POR BIOIMPEDÂNCIA CARDÍACA E ECOCARDIOGRAFIA E
RESPOSTA À TERAPÊUTICA CLÍNICA**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Camargo Carvalho

SÃO PAULO

2009

Campos, Paulo Cesar Gobert Damasceno

Regurgitação valvar funcional em insuficiência cardíaca congestiva descompensada: monitoração não-invasiva por bioimpedância cardíaca e ecocardiografia e resposta à terapêutica clínica. / Paulo Cesar Gobert Damasceno Campos.-- São Paulo, 2009.

viii, 68f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

Título em inglês: Functional valvular incompetence in decompensated heart failure: noninvasive monitoring and response to medical management.

1. Insuficiência cardíaca aguda descompensada. 2.Regurgitação valvar funcional. 3.Bioimpedância cardíaca. 4.Ecocardiografia.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola

Coordenador do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moises

DEDICATÓRIA

*“À Monica, Giulia e Victor, minha esposa e filhos,
pelo amor incondicional,
apoio e incentivo ininterruptos, e principalmente pela compreensão dos
sacrifícios envolvidos e pela coragem e confiança depositadas na maravilhosa
aventura ao desconhecido,
e para Álvaro e Celeste, meus pais,
alicerces de minha formação e educação”.*

AGRADECIMENTOS

Aos **Professores Dr. Karl T. Weber, Dr. Ivan D´Cruz e Dr. Kodangudi B. Ramanathan**, pela orientação, educação, apoio e incentivo na realização deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Antonio Carlos Camargo de Carvalho**, pelos primeiros ensinamentos dentro da Disciplina de Cardiologia, pela confiança dispensada e pelo estímulo e orientação neste projeto.

Ao **Dr. Amit Malhotra** e Enfermeira Cardiovascular **Sra. Lillie S. Johnson**, pela colaboração contínua, coleta de dados e grande ajuda durante as avaliações iniciais e seguimento dos pacientes deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Luis Vieira**, pela imensa colaboração de revisões e inúmeras sugestões para finalização e formatação deste projeto.

A **Sra. Jackie Kaiser** e a todos os demais técnicos do laboratório de ecocardiografia do hospital VAMC, Memphis, TN EUA, pelos valiosos ensinamentos e grande colaboração na preparação dos pacientes para os exames realizados.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTOS	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vii
RESUMO	viii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia.....	2
1.2 Definições.....	3
1.3 Fisiopatologia da IC descompensada.....	4
1.4 Regurgitação valvar funcional.....	4
1.5 Bioimpedância cardíaca.....	7
1.6 Ecocardiografia na insuficiência cardíaca.....	11
1.7 Objetivos.....	12
2 PACIENTES E MÉTODOS	13
2.1 Pacientes.....	14
2.2 Método.....	15
2.3 Protocolo do estudo.....	20
2.4 Bioimpedância cardíaca.....	22
2.5 Ecocardiograma transtorácico bidimensional e Doppler.....	22
2.6 Análise estatística.....	23
3 RESULTADOS	24
3.1 Avaliação clínica.....	25
4 DISCUSSÃO	28
4.1 Perspectiva futura – Momento atual da bioimpedância.....	32
4.2 Limitações.....	33
5 CONCLUSÃO	35
6 ANEXOS	37
7 REFERÊNCIAS	58

Abstract

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
B3	3ª bulha – galope ventricular
CFT	Conteúdo de fluido torácico
DDVE	Dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo
DSVE	Dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
EPM	Escola Paulista de Medicina
ESCAPE	<i>Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness</i>
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FC	Frequência cardíaca
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IC	Índice cardíaco
IM	Insuficiência mitral
IT	Insuficiência tricúspide
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
MS	Ministério da Saúde
NASA	<i>National Aeronautical and Space Administration</i>
NS	Não significativa
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ORE	Orifício regurgitante efetivo
PAM	Pressão arterial média
PSAP	Pressão sistólica de artéria pulmonar
PREDICT	<i>Prospective Evaluation and Identification of Cardiac Decompensation by ICG Test Study</i>
RAA	Renina Angiotensina Aldosterona
RVS	Resistência vascular sistêmica
SUS	Sistema Único de Saúde
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VAMC	<i>Veterans Affairs Medical Center</i>
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada pode ser definida como a evidência de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) ao repouso e representa estado de ativação neuro-hormonal intensa, secundária ao déficit de perfusão renal. Regurgitações valvares funcional mitral e tricúspide são causas reversíveis de diminuição de fluxo sanguíneo sistêmico eficaz. O impacto de tais regurgitações sobre o débito cardíaco, sobre o conteúdo de fluido torácico, sobre as dimensões de câmaras cardíacas e sobre a função do aparato valvular pode ser monitorado de forma não-invasiva, antes e após a otimização do tratamento clínico. **Objetivo:** Avaliar o papel das regurgitações valvares funcional mitral e tricúspide como causas reversíveis de redução do débito cardíaco em ICC descompensada, e que acompanham a disfunção ventricular sistólica em miocardiopatias isquêmica e não-isquêmica. **Métodos:** catorze pacientes do sexo masculino (66 ± 8 anos de idade), fração de ejeção ($24 \pm 5\%$) secundária às miocardiopatias isquêmica (71%) e não-isquêmica (29%), apresentaram ICC descompensada com evidência clínica de regurgitações valvares mitral e tricúspide, foram avaliados por Bioimpedância cardíaca e ecocardiografia antes e uma semana após otimização de tratamento clínico. **Resultados:** o tratamento farmacológico de ICC descompensada foi acompanhado de redução de peso corpóreo de 82,9 a 76 kg ($P < 0,01$), elevação no índice cardíaco (de 2,1 para 2,6 L/min/m²; $P < 0,01$), redução na pressão sistólica da artéria pulmonar (de 58 para 35 mm Hg; $P < 0,001$), conteúdo de fluido torácico (de 39 para 32 kOhm; $P < 0,001$) e resistência vascular sistêmica (de 1633 para 1209 dinas/seg/cm⁵; $P < 0,001$). A melhora dessas regurgitações incluiu redução nas dimensões das câmaras atriais esquerda e direita (de 27 para 24 cm² e de 26 para 23 cm², respectivamente; ($P < 0,001$), diminuição das regurgitações mitral e tricúspide detectadas pelo Doppler colorido ($P < 0,01$), do volume regurgitante mitral (de 105 para 65 ml; $P < 0,001$), e do tamanho efetivo do orifício regurgitante mitral (de 0,8 para 0,6 cm²; $P < 0,01$). **Conclusões:** Na ICC descompensada, as regurgitações funcionais mitral e tricúspide contribuem para redução do débito cardíaco, aumento do conteúdo fluido torácico e da resistência vascular sistêmica, simultaneamente ao aumento de câmaras atriais e do orifício valvar, os quais podem ser melhorados com tratamento clínico. A bioimpedância cardíaca e a ecocardiografia fornecem avaliação seriada não-invasiva de parâmetros hemodinâmicos e função valvar nestes pacientes.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

A insuficiência Cardíaca (IC) é um grande problema de saúde pública mundial, com prevalência e incidência crescentes, principalmente na população idosa.^(1,2)

No Brasil, estudos epidemiológicos envolvendo a incidência de IC, podem estimar que até 6,4 milhões de brasileiros sofram dessa enfermidade. Segundo dados obtidos do SUS (Sistema Único de Saúde) do MS (Ministério da Saúde), foram realizadas, no ano de 2000, 398 mil internações por IC, com ocorrência de 26 mil óbitos⁽³⁾. Em nosso país, as altas hospitalares com diagnóstico final de IC cresceram de 377.000, em 1979, para 999.000, em 2000, totalizando incremento absoluto de 164%. As admissões hospitalares por IC representaram aproximadamente 4% de todas as hospitalizações e 31% das internações causadas por distúrbios do aparelho circulatório no ano de 2004⁽⁴⁾. Os dados disponíveis pelo DATASUS permitem fazer análise apenas para edema agudo de pulmão, que em 2002 teve 21.553 internações, com taxa de óbito (número de internações sobre o número de óbitos) de 17,30; em 2007, foram 20.405 casos com aumento da taxa de óbito para 19,2.^(3,4)

Em 2007, nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 7 milhões de pacientes apresentaram IC, resultando em mais de 1 milhão de hospitalizações por ano por descompensação cardíaca. Sua incidência chega a ultrapassar mais de 550.000 novos casos por ano, e esse diagnóstico é a primeira causa de hospitalização no idoso (acima de 65 anos), com mortalidade anual geral de 285.000 óbitos. Após o estabelecimento de seu diagnóstico, a taxa de mortalidade em cinco anos atinge 50%, com sobrevida média de 1,7 anos para homens e 3,2 anos para mulheres. As estimativas para o ano de 2030 projetam 15 milhões de pessoas com o diagnóstico de insuficiência cardíaca naquele país⁽⁵⁾.

As admissões hospitalares por IC descompensada estão associadas a prognóstico desfavorável em termos de morbi-mortalidade e a custo anual de aproximadamente U\$ 40 bilhões de dólares. Além disso, cerca de 50% de todos os pacientes hospitalizados por tal insuficiência são readmitidos nos seis meses seguintes, não obstante tratamento clínico otimizado⁽⁶⁻⁹⁾.

1.2 Definições

A IC pode ser definida como síndrome ou conjunto de sinais e sintomas de congestão venosa passiva e hipoperfusão tecidual, que se iniciam após evento de dano ou lesão ventricular, resultando em disfunções sistólica e/ou diastólica e que se perpetuam através de ativação neuro-hormonal progressiva e persistente do sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAA), sistema nervoso simpático e endotelina entre outros. A ativação do sistema RAA decorre da redução de perfusão renal e promove retenções hídrica e salina.^(10,11)

No entanto, os episódios de descompensação da IC apresentam dificuldade de definição em termos de nomenclatura e classificação. Esta dificuldade resulta na falta de consenso para padronização de tratamento, contribuindo para resultados pouco satisfatórios no que tange ao seu manuseio, com altas taxas de morbidade e mortalidade.^(4,8)

Recentemente, nova nomenclatura foi proposta para a descompensação da IC: síndromes agudas de IC⁽¹²⁾. Esta terminologia decorre do fato de envolver população heterogênea de pacientes, a qual compreende vários perfis de apresentação clínica, dentro de fisiopatologia extremamente complexa da descompensação aguda. Estas síndromes podem genericamente ser definidas como rápida piora de sinais e sintomas de IC, que resultam em hospitalização ou procura por assistência médica não planejada e exigindo tratamento médico de urgência. A grande maioria dos casos (70%) decorre de exacerbação de IC crônica previamente estabelecida. Cerca de 25% dos casos representam o primeiro evento de IC (novo diagnóstico), em geral decorrendo de síndromes coronarianas agudas (infarto do miocárdio) ou primeiro episódio de edema agudo de pulmão hipertensivo. Os casos restantes (5%) configuram apresentações de IC refratária e/ou terminal, envolvendo pacientes com disfunção ventricular grave e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor do que 20%, e que chegam aos serviços de emergência com quadro clínico de hipotensão e/ou baixo débito cardíaco.^(8,12)

1.3 Fisiopatologia da IC descompensada

De acordo com Weber et al.⁽¹⁰⁾, pacientes com essa afecção podem estar compensados e apresentarem apenas dispnéia aos esforços e fadiga quando submetidos a extremos de trabalho muscular, e não possuem sinais de expansão do espaço intravascular ou do volume extravascular. Porém quando estes pacientes apresentam tais sintomas ao repouso e/ou durante leve esforço físico, eles configuram um estado de descompensação da IC. Nos pacientes compensados, a relação de sódio / potássio urinário é maior do que 1,0, devido à liberação de peptídeos natriuréticos, secundária à distensão de átrios e ventrículos. Na descompensação observamos moderada a intensa redução de perfusão renal, resultando em aumento da atividade de renina plasmática, e subsequente aumento na produção de angiotensina II e aldosterona, sobrepunhando a ação dos peptídeos natriuréticos. A retenção urinária de sódio torna-se quase total e a taxa sódio / potássio resulta em valor menor do que 1, com aumento dos volumes intra e extravascular.

Estudos recentes também propõem uma série de alterações cardiocirculatórias e neuro-hormonais que contribuem para a descompensação aguda desses pacientes. Estas alterações incluem congestão venosa sistêmica e pulmonar, alterações hemodinâmicas de descontrole da pressão arterial, síndrome cardiorenal, liberação de marcadores de necrose miocárdica (troponina), presença de comorbidades clínicas e perpetuação da ativação neuro-hormonal.^(12,13)

1.4 Regurgitação valvar funcional

As alterações anatômicas e morfológicas ventriculares de pacientes com IC representam parte do processo de remodelamento miocárdico.

Este processo é geralmente aceito como fator determinante no curso clínico da IC. O remodelamento pode ser definido como a expressão genômica que resulta em alterações moleculares, celulares e intersticiais que se

manifestam clinicamente por mudanças no tamanho, forma e função cardíacas, secundárias ao processo de lesão miocárdica e/ou sobrecarga (volume e/ou pressão). O remodelamento recebe influência principalmente da ativação neuro-hormonal persistente, estado hemodinâmico e de outros fatores ainda sob investigação.^(14,15)

Uma consequência estrutural deletéria deste processo de remodelamento é o desenvolvimento de insuficiência mitral (IM) funcional. A dilatação cardíaca resulta em nova morfologia (esférica) do ventrículo esquerdo (VE). Em consequência disso, as relações geométricas entre os músculos papilares e folhetos valvares se alteram, causando restrição de abertura, aumento de tensão dos folhetos (“*tethering*”) e distorção do aparato sub-valvar mitral. A dilatação do anel valvar decorre do aumento de tamanho do átrio e ventrículo esquerdos, ou como resultado de anormalidades de contratilidade segmentar, secundárias a infarto do miocárdio. A IM causa sobrecarga de volume ao VE, perpetuação do processo de remodelamento ventricular, piora dos sintomas e progressão da doença com impacto adverso no prognóstico.^(16,17)

Portanto, a IM funcional é a incompetência valvar mitral na ausência de lesões orgânicas intrínsecas ao seu aparato. A ecocardiografia é capaz de grandes contribuições no diagnóstico e avaliação de pacientes com miocardiopatia. Avaliações anatômicas e hemodinâmicas cuidadosas dos mecanismos da IM são possíveis com o emprego do Doppler espectral, Doppler colorido, eco-tridimensional e ecocardiografia transesofágica, fornecendo análises qualitativas (semiquantitativa) e quantitativas da IM.^(18,19)

Diretrizes nacionais e internacionais ⁽¹⁹⁻²²⁾ recomendam a avaliação de gravidade e repercussão da regurgitação valvar mitral, por meio de estudo de vários parâmetros ecocardiográficos, os quais incluem:

Parâmetros estruturais: tamanho das cavidades atrial e ventricular esquerda e aparelho subvalvar mitral.

Doppler de fluxo colorido: as características da regurgitação mitral, vista por este método de imagem, originam-se da alta energia de transferência do volume de sangue para dentro da cavidade atrial esquerda, produzindo o

jato de IM. A análise visual com o Doppler de fluxo colorido é considerada parâmetro qualitativo ou semi-quantitativo.

Parâmetros quantitativos de regurgitação mitral: utilizando-se métodos volumétricos podem ser analisadas medidas quantitativas, como volume regurgitante, fração regurgitante e orifício regurgitante efetivo. Estes parâmetros são considerados os mais precisos devido à sua correlação com medidas invasivas.

As regurgitações funcionais mitral e tricúspide contribuem para redução no fluxo sanguíneo sistêmico (inclusive renal) em pacientes com miocardiopatia isquêmica e não-isquêmica e onde o débito cardíaco já é comprometido por disfunção ventricular sistólica. Ambas são achados comuns em pacientes com IC, independentemente de hospitalização, e são associados a prognóstico desfavorável de redução de sobrevida.⁽²³⁻²⁶⁾ Além disso, ambas as regurgitações mitral e tricúspide diminuem o débito cardíaco em resposta ao exercício e conseqüentemente comprometem a capacidade aeróbica e classe funcional.⁽²⁷⁻²⁹⁾ A monitoração de pacientes com disfunção ventricular sistólica com relação ao aparecimento e/ou piora da regurgitação valvar é, portanto, de importância considerável.

O conhecimento apropriado dos mecanismos da IM pode ajudar na decisão de intervenções terapêuticas desses pacientes. O tratamento clínico reduz as forças de tensão ("*tethering*") e também aumenta as pressões transmitrais. A correção cirúrgica^(30,31) pode modificar as relações geométricas das câmaras esquerdas, e a terapia de ressincronização cardíaca eletromecânica pode melhorar os tempos de sincronia de ativação mecânica dos músculos papilares.⁽³²⁻³⁴⁾

A insuficiência tricúspide é achado comum em pacientes com regurgitação valvar mitral grave. A gravidade dessa condição frequente aumenta na presença de hipertensão pulmonar e/ou disfunções ventriculares esquerda e direita. A regurgitação tricúspide funcional é secundária à dilatação do anel valvar e às alterações na geometria de músculos papilares e cordas secundárias à dilatação ventricular direita.⁽³⁵⁻³⁶⁾

A monitoração hemodinâmica invasiva demonstrou sua utilidade na otimização de tratamento clínico em pacientes com IC sintomática avançada e

regurgitação funcional mitral, cuja reversibilidade inclui uma redução no tamanho do orifício mitral⁽³⁷⁻⁴³⁾. Novos métodos não-invasivos de avaliação hemodinâmica têm sido desenvolvidos. Dentre essas novas modalidades, a bioimpedância cardíaca tem sido descrita como estratégia confiável de monitoração hemodinâmica seriada não-invasiva e alternativa à cateterização de artéria pulmonar.⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾

1.5 Bioimpedância cardíaca

Definições

A bioimpedância é técnica não-invasiva que é aferida em decorrência de mudanças na condutância instantânea de uma pequena corrente elétrica transferida através do organismo. De forma sucinta, o elemento básico para mensuração de resistência elétrica no organismo é o aparelho potenciômetro e dois eletrodos bipolares que são aplicados em qualquer região do corpo. A estimulação contínua de corrente elétrica é transmitida através do tórax, enquanto sensores medem as mudanças de impedância elétrica na cavidade torácica, de acordo com o volume sanguíneo que aumenta e diminui, durante a sístole e diástole cardíacas, respectivamente. Utilizando-se vários algoritmos diferentes e corrigidos para várias constantes de composição corporal, esta técnica não-invasiva permite o cálculo de parâmetros não-invasivos como fluxo (volume sistólico e débito cardíaco), pós-carga (resistência vascular sistêmica), contratilidade (índices de velocidade e aceleração), e estado de volemia (conteúdo de fluido torácico).^(44,49-51) Muitos estudos de validação têm sido realizados comparando a bioimpedância com a determinação de débito cardíaco por termodiluição ou método de Fick.⁽⁵²⁻⁵⁷⁾

Histórico

Na década de 1960, o programa de pesquisadores da “*National Aeronautical and Space Administration*” (NASA) e William Kubicek desenvolveram o primeiro método prático de impedância cardíaca, utilizando

bioimpedância torácica elétrica para estudar os efeitos de gravidade zero na monitorização hemodinâmica cardíaca (volume sistólico e débito cardíaco) durante o vôo ao espaço extraterrestre de astronautas americanos.^(51,58)

No Brasil, a bioimpedância foi objeto de vários estudos pelo grupo do Dr. João A. Mattar, durante as décadas de 1980 e 1990.⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ Mattar e seus colaboradores aplicaram a bioimpedância como alternativa de avaliação hemodinâmica não-invasiva em doentes críticos em unidade de terapia intensiva. Estes estudos contribuíram para validação do método quando comparado à termodiluição^(59,60); forneceram informações quanto à função ventricular⁽⁶¹⁾ e abriram perspectivas para novas pesquisas e avanços na área de terapia intensiva.⁽⁶²⁾

Progressos e avanços tecnológicos têm permitido o desenvolvimento e aprimoramento da bioimpedância cardíaca.

O conjunto de informações funcionais em associação à facilidade técnica de utilização e monitorização contínua, sugere que a bioimpedância cardíaca seja potencialmente uma valiosa ferramenta na avaliação e tratamento de emergência de pacientes com suspeita ou confirmação de descompensação aguda de IC. Um sistema computadorizado de processamento tem fornecido análises de sinal mais potente e detalhada e conseqüentemente informações mais confiáveis. Uma recente metanálise de cerca de 200 estudos, encontrou um coeficiente de correlação de 0,81 para a determinação de volume sistólico e débito cardíaco pela bioimpedância, quando comparados a métodos tradicionais.⁽⁶³⁾ O grupo de pacientes que teve o diagnóstico de IC ainda recebeu uma média de correlação levemente superior de 0,83 (0,63 – 0,99). Além disso, as avaliações de bioimpedância cardíaca são menos variáveis e mais reproduzíveis do que outras técnicas, e, portanto resultam em maior precisão para uso clínico prático.

Volume sistólico e débito cardíaco

O volume sistólico é determinado a partir das mudanças em condutância elétrica da corrente de energia de fluxo sanguíneo torácico ao

longo da artéria aorta. A precisão desse parâmetro tem sido aperfeiçoada com a utilização de informações de peso e estatura do paciente, e quando associada à frequência cardíaca, esta medida pode fornecer estimativas de débito cardíaco contínuo e outros parâmetros, como resistência periférica total e complacência aórtica.⁽⁶³⁾

Estimativa de volume central de fluido (líquido)

O estado de volemia central pode ser de difícil avaliação em pacientes com IC aguda. A maioria dos métodos clássicos para mensuração dos volumes sanguíneo e extracelular é invasiva ou de difícil avaliação. Medidas de impedância da caixa torácica e do conteúdo de fluido torácico estão fortemente correlacionadas aos volumes intravasculares torácicos e, portanto, capazes de fornecer, de forma contínua e não-invasiva, a volemia central de pacientes com IC.⁽⁶⁴⁾

Bioimpedância na prática clínica geral

Esta técnica tem sido objeto de investigação em muitos trabalhos e estudos clínicos em várias áreas da medicina. Estes estudos fornecem suporte da literatura para validação do método e uma ampla gama de possíveis aplicações clínicas.

Suas principais aplicações clínicas incluem estudos de precisão do método^(50,52), reprodutibilidade^(54-57,80), avaliações diagnóstica e prognóstica e auxílio no tratamento de pacientes com IC^(56,65,66), avaliação emergencial de pacientes com dispnéia⁽⁸¹⁻⁸³⁾, avaliação hemodinâmica em pacientes com hipertensão arterial sistêmica^(84,85), avaliação hemodinâmica em pacientes com implante de marcapasso cardíaco^(86,87), estudos em unidades de terapia intensiva^(80,90) e trabalhos específicos de avaliação da tecnologia envolvida.^(53,89,90)

Bioimpedância na ICC

O papel da bioimpedância na avaliação de pacientes com IC descompensada está atualmente sob investigação contínua e intensa. Informações sugerem que o débito cardíaco medido pela bioimpedância tenha

valor prognóstico e possa ser utilizado para estratificação de risco e início de terapêutica clínica em pacientes com IC descompensada. Avanços tecnológicos recentes na bioimpedância têm melhorado a precisão da determinação do débito cardíaco, de acordo com Yancy.^(65,66)

Atualmente, dispomos de três grandes aplicações clínicas dessa técnica no tratamento da IC:

Avaliação e diagnóstico:

Pela da obtenção de parâmetros hemodinâmicos, estabelecimento de tendências para mensuração da gravidade da descompensação aguda, determinação da confiabilidade dos sintomas e auxílio na diferenciação entre as disfunções sistólica e diastólica;

Avaliação prognóstica:

Por meio de avaliações em serviços de emergência na tentativa de prever duração da permanência hospitalar e custos, correlação entre melhora hemodinâmica e classe funcional (Classificação da NYHA) e indicadores de qualidade de vida e estabelecimento de valores anormais com índices de morbidade e mortalidade;

Tratamento:

- Determinação de estabilidade para início e ajuste de medicamentos, tais como agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina e beta-bloqueadores;
 - Auxílio na seleção e dose dos medicamentos;
 - Mensuração de resposta clínica aos ajustes do tratamento;
 - Determinação e seleção de terapia vasoativa endovenosa intra-hospitalar (nitroglicerina, dobutamina etc.)
 - Determinação de parâmetros eletromecânicos para pacientes com marcapasso sequencial atrioventricular;
 - Detecção de mudanças hemodinâmicas devido à compensação clínica, medicação, e adesão à dieta.^(67,68)
-

Outra razão para a realização de estudos com a bioimpedância cardíaca em pacientes com IC descompensada decorre das observações do recente estudo *ESCAPE Trial*⁽⁶⁷⁾. Este estudo avaliou o impacto da utilização do cateter de artéria pulmonar (catéter de Swan-Ganz) em pacientes com IC descompensada. A adição do catéter ao tratamento e manuseio dos pacientes com IC descompensada não teve efeito sobre a mortalidade total ou hospitalização. Os autores recomendam estudos futuros com análises não-invasivas, com estratégias específicas de tratamento para avaliação de tratamento clínico e impacto de sobrevida nesse grupo de pacientes.⁽⁶⁷⁾

1.6 Ecocardiografia na IC

A ecocardiografia vem sendo reconhecida como a técnica principal para abordagem diagnóstica inicial de anormalidades cardíacas estruturais.⁽¹⁹⁾

O uso do ecocardiograma também tem papel fundamental na avaliação e monitorização de pacientes com descompensação aguda da IC, graças à sua capacidade de fornecer informações diagnóstica e prognóstica relevantes quanto à função ventricular (direita e/ou esquerda), presença e gravidade de regurgitação valvar e análise não-invasiva das pressões de enchimento. Técnicas de Doppler têm surgido como modalidades de avaliação ecocardiográfica no que tange ao estado hemodinâmico de pacientes com essa enfermidade. Variáveis hemodinâmicas que podem ser obtidas de forma não-invasiva pelo ecocardiograma incluem: débito cardíaco, pressão capilar pulmonar, pressão de artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar. Vários estudos têm validado as técnicas não-invasivas de Doppler como capazes de fornecer e reproduzir com precisão as variáveis de volume sistólico, débito cardíaco, pressão capilar pulmonar e pressão de átrio direito. A avaliação ecocardiográfica da função ventricular pode ser útil na estratificação de risco de pacientes com síndromes agudas de insuficiência cardíaca, bem como em avaliação prospectiva do uso do Doppler na análise hemodinâmica destes pacientes.⁽⁴⁹⁾

1.7 Objetivos

Avaliar o papel da regurgitação valvar mitral e tricúspide funcional como causas reversíveis de redução do débito cardíaco em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada e que acompanham a disfunção ventricular sistólica em pacientes portadores de miocardiopatias isquêmica e não-isquêmica.

2 PACIENTES E MÉTODOS

2.1 Pacientes

Nosso estudo concentrou análises em pacientes do grupo mais frequente, ou seja, aqueles que se apresentaram com exacerbação e piora de sinais e sintomas de IC crônica já previamente estabelecida.

Os critérios de inclusão foram:

- ICC descompensada; Miocardiopatia dilatada; Disfunção Sistólica (Baixa FEVE < 40%) presença de regurgitação mitral e tricúspide; e “janela” ecocardiográfica favorável.

O Quadro 1 resume todos os aspectos demográficos da população estudada.

Quadro 1 – Aspectos demográficos

<p>Pacientes: 14 pacientes Sexo: masculino (100%) Idade: 66 ± 8 anos (54 a 76 anos) Etiologia: miocardiopatia isquêmica (10/14 - 71%) ou miocardiopatia dilatada não-isquêmica (4/14 - 29%) FEVE: 24 ± 5%, ao Modo-M.</p>
<p>Quadro Clínico: Ortopnéia, congestão pulmonar, e/ou edema de mm ii (100%) Regurgitação mitral e/ou tricúspide (100%)</p>
<p>Medicações: I-ECA (78%), Diuréticos de alça (50%), Espironolactona (29%), Digoxina (43%), Beta-bloqueadores (71%).</p>
<p>Comorbidades clínicas: <i>Diabetes mellitus</i> (57%), Hipertensão arterial sistêmica (64%), Doença vascular periférica (29%), IRC (Cr > 1,5 mg/dL)(29%), Fibrilação atrial (29%)</p>
<p>Exame Físico: Estase jugular (78%); Galope ventricular (terceira bulha, B3) (92%); Sopros audíveis de IM (63%); Sopros de IT (50%); Hepatomegalia (78%); Pulsatilidade hepática dolorosa (50%) e edema mmii (85%).</p>

Três pacientes (3/14 – 29%) apresentaram fibrilação atrial, com controle de frequência ventricular (<90 bpm) na ocasião do recrutamento e que se manteve inalterada ao longo do estudo.

Neste estudo, 12 pacientes (12/14 – 85%) tinham apresentado IC compensada no passado. Os achados radiológicos incluíram cardiomegalia e congestão pulmonar em todos e derrame pleural em 7 (7/14 – 50%)

Critérios de exclusão do estudo

- Infarto agudo do miocárdio ou cirurgia cardiorádica recente;
- Síndromes coronarianas agudas;
- Hipertensão não controlada;
- Disfunção ventricular diastólica primária sem evidência de disfunção sistólica;
- Doença cardíaca valvar primária;
- Miocardiopatia hipertrófica ou restritiva, taquiarritmias ou bradiarritmias;
- Insuficiência renal grave (dosagem de creatinina sérica >2,5 mg/dL), hipoalbuminemia, (albumina sérica <2,5 mg/dL);
- Evidência laboratorial de intoxicação exógena;
- Infecção sistêmica, sepse grave;
- Hipoxemia em DPOC (com saturação arterial periférica de oxigênio < 90%);
- Exacerbação de doença crônica de vias aéreas, anemia, doença tireoidiana ativa;
- Obesidade mórbida;
- Pacientes com imagem ecocardiográfica inadequada à análise, ou impossibilitados de fornecer consentimento informado.

2.2 Método

Foram recrutados pacientes com disfunção ventricular sistólica estabelecida e que apresentavam IC descompensada e evidência clínica de regurgitações funcionais mitral e tricúspide, não obstante o tratamento clínico ambulatorial otimizado. Todos foram submetidos à avaliação não-invasiva de débito cardíaco, aferição da resistência vascular sistêmica e do conteúdo de

fluido torácico, através da bioimpedância cardíaca, bem como à avaliação da regurgitação valvar pela ecocardiografia bidimensional antes do início de tratamento da descompensação cardíaca, em ambiente intra-hospitalar ou ambulatorial. Após uma semana e com a restauração do estado de IC compensada (ausência de sinais e sintomas ao repouso), os pacientes foram reavaliados.

Os elementos comuns de praticamente todos os sistemas de impedância incluem a emissão de corrente elétrica através de eletrodos cutâneos, recepção de corrente de retorno via eletrodos sensitivos e o cálculo de impedância e fluxo via algoritmo matemático.

Quatro pares de eletrodos e um conjunto de derivações eletrocardiográficas medem os parâmetros hemodinâmicos. Cada par de eletrodos possui função de sensor e transmissor de corrente elétrica. Dois pares são colocados em áreas específicas diretamente opostas nas faces laterais do pescoço, correspondentes às artérias carótidas, e outros dois pares ficam localizados lateralmente em nível do processo esternal-xifóide correspondente à artéria aorta em seguimento tóraco-abdominal (Figuras 1 e 2). Os eletrodos definem os limites superior e inferior do tórax e a distância entre eles, é medida para obtenção do comprimento torácico.⁽⁵¹⁾

Uma corrente elétrica de baixa amplitude e alta frequência é emitida pelos eletrodos transmissores torácicos, e os eletrodos sensores medem a impedância associada com o fluxo sanguíneo pulsátil na aorta durante o ciclo cardíaco. Pela medida da impedância, gerada pelo fluxo pulsátil e pelos intervalos de tempo entre as mudanças, pode-se calcular o volume sistólico.⁽⁵³⁾

As mudanças da impedância são registradas a partir de seu valor basal (Z_0) – resistência torácica total ao fluxo de corrente sanguínea, a qual reflete predominantemente o volume total de fluido torácico. A magnitude e frequência de mudança da impedância são reflexões diretas da contratilidade ventricular. Esta mudança na impedância relacionada ao tempo (dZ/dT) gera uma curva de onda que é similar à curva de fluxo aórtico. Pontos específicos da onda de impedância são correlacionados com seguimentos do eletrocardiograma, durante registro simultâneo, possibilitando análise de cada ciclo cardíaco (Figura 3).⁽⁵¹⁾

Por meio de cálculos matemáticos o volume sistólico pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$= \rho \frac{L^2}{Z_0^2} \times (dZ/dt)_{\max} \text{ VET}$$

Volume sistólico

Onde: ρ = resistividade sanguínea, L = comprimento torácico – distância entre os eletrodos, VET = tempo de ejeção ventricular, $(dZ / dt)_{\max}$ = valor absoluto máximo da primeira derivada durante sístole e Z_0 = impedância torácica basal. VET obtido a partir das curvas dZ/dT e de tempo.

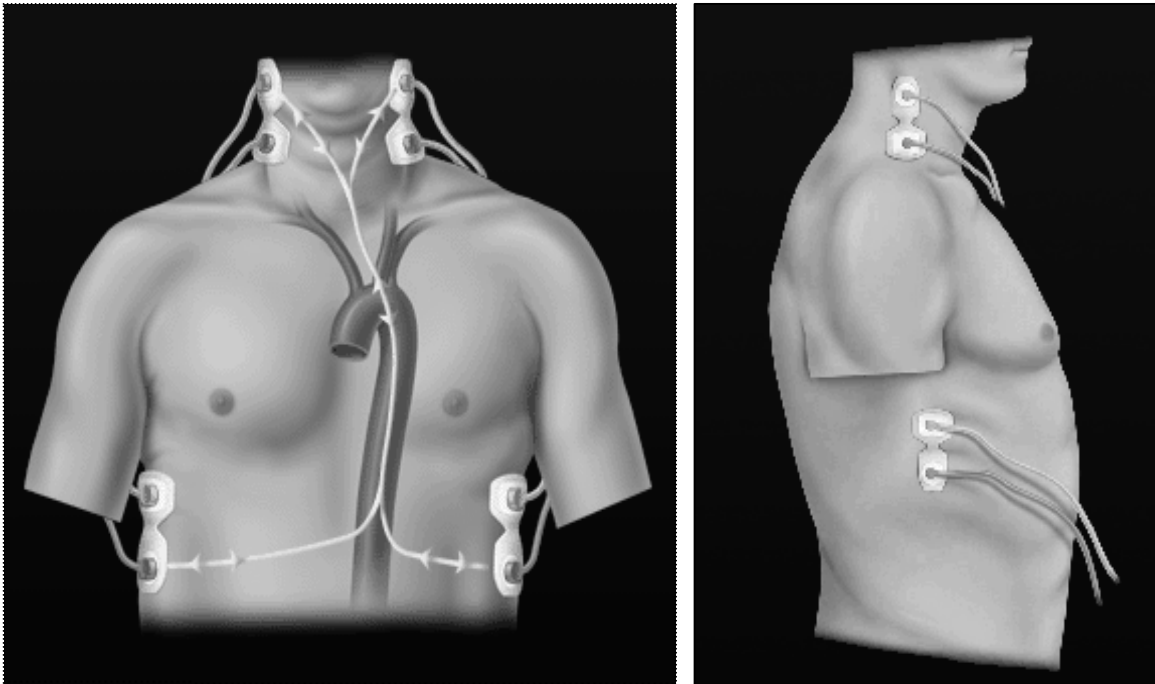


FIGURA 1. Eletrodos medem os parâmetros hemodinâmicos, dispostos em 4 pares, distribuídos nas faces laterais do pescoço e região tóraco-abdominal.⁽⁸²⁾

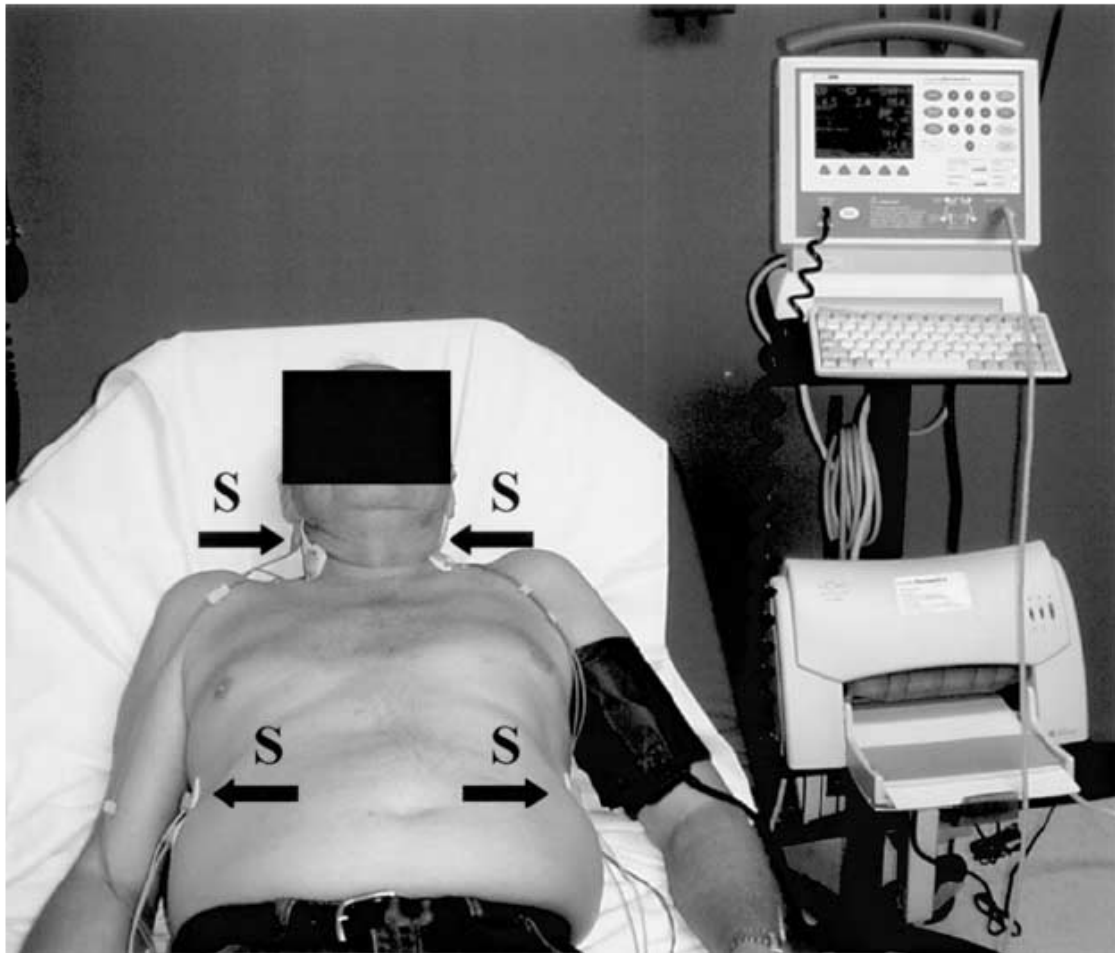
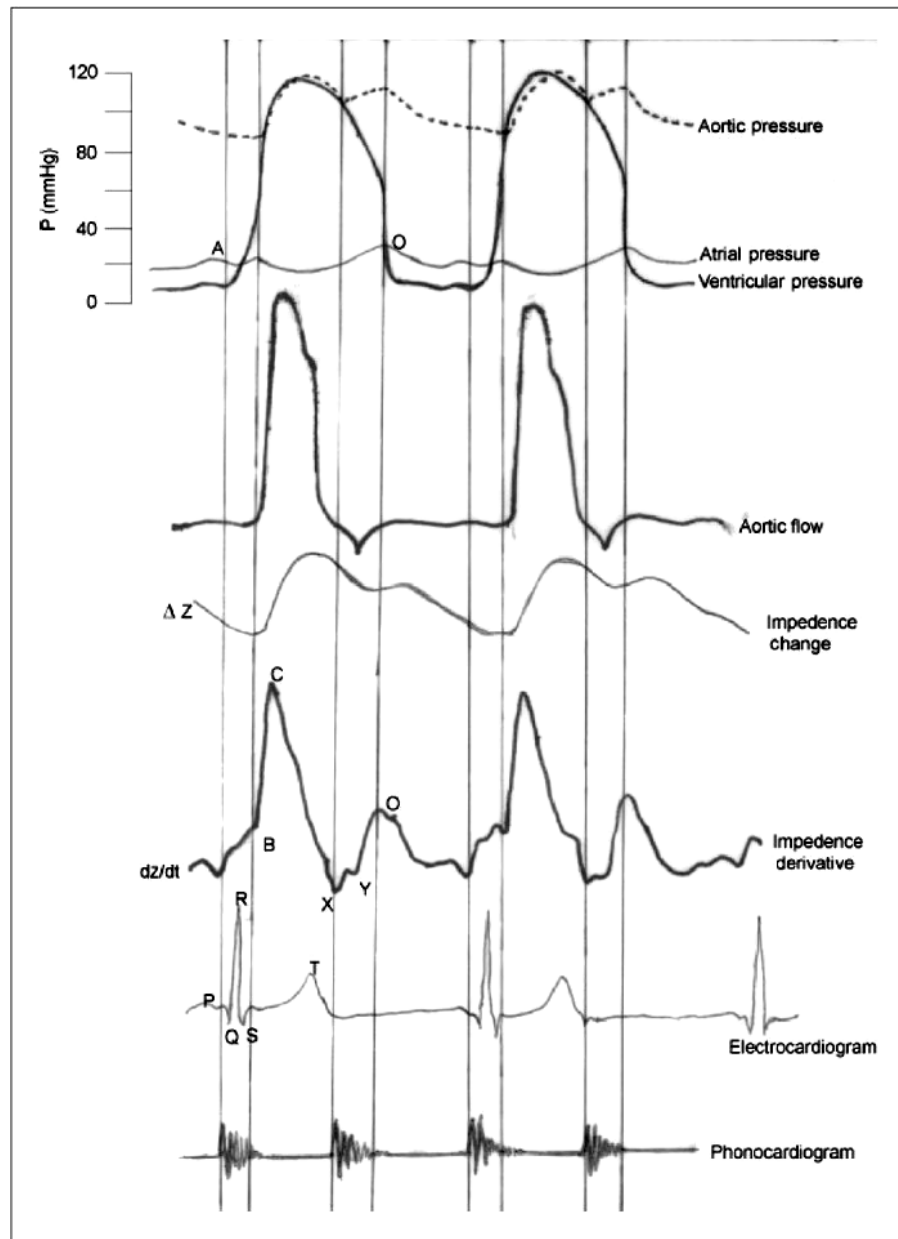


FIGURA 2. Paciente em posição supina com monitoração pela Bioimpedância e quatro pares de sensores (**S**) distribuídos aos pares em regiões cervicais e tóraco-abdominal. Aparelho de Bioimpedância à beira do leito com monitor e impressora.⁽⁹¹⁾



Legenda: B – Abertura da válvula aórtica X – Fechamento da válvula aórtica, Y – fechamento da válvula pulmonar, O – abertura da válvula mitral / enchimento ventricular rápido B-X – Tempo de ejeção ventricular (VET), C – Deflexão máxima dZ/dt B-C rampa - Índice de aceleração de contratilidade, A – Sístole Atrial Q – Início da despolarização ventricular.

FIGURA 3. Variação das pressões ventricular, aórtica e atrial, fluxo aórtico, mudanças de impedância torácica e primeira derivada de impedância (dZ/dt) em função de tempo (t). ECG e fonocardiograma registrados simultaneamente são mostrados. A curva revela a função e os eventos do ciclo cardíaco (Mathews L) ⁽⁵¹⁾

Os principais parâmetros hemodinâmicos mensurados pela bioimpedância cardíaca podem ser incluídos em quatro categorias:

I) Fluxo

- Volume sistólico e volume sistólico indexado
- Débito e índice cardíaco

II) Resistência

- Resistência vascular sistêmica e resistência vascular sistêmica indexada

III) Contratilidade

- Tempo sistólico
- Período pré-ejeção
- Tempo de ejeção do VE
- Índice de velocidade e aceleração

IV) Fluido (líquido)

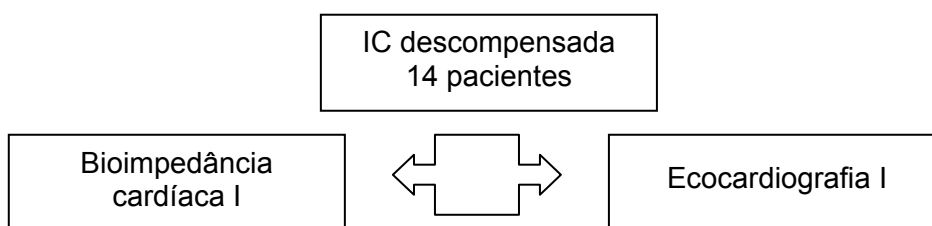
- Conteúdo de fluido torácico

2.3 Protocolo do estudo

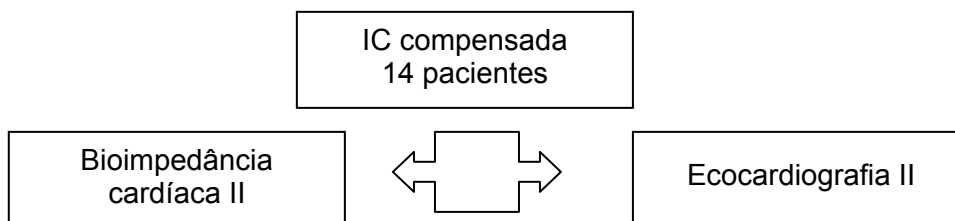
O protocolo do estudo foi aprovado pelo IRB (Institutional Review Board) do Veterans Affairs Medical Center (VAMC), Memphis, Tennessee, EUA. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

Os pacientes foram avaliados por médico investigador, que confirmou o diagnóstico de IC descompensada baseado na história, exame físico e radiografia de tórax. Peso e altura foram obtidos. A bioimpedância cardíaca foi realizada, seguida pela realização do ecocardiograma transtorácico. Doze pacientes foram hospitalizados e admitidos no serviço da divisão de Cardiologia do hospital Memphis VAMC e dois recusaram ser internados, mas concordaram com o tratamento clínico otimizado em ambiente ambulatorial.

A reavaliação de todos os 14 pacientes com bioimpedância e ecocardiograma foi realizada dentro de uma semana, quando a compensação clínica foi alcançada, baseada na ausência de sintomas, resolução de sinais congestivos e restabelecimento do peso corporal prévio à descompensação. Os pacientes receberam alta hospitalar e tiveram seguimento no ambulatório clínico de IC do mesmo hospital. (Diagrama abaixo)



Após sete dias de compensação clínica:



Investigadores do estudo monitoraram cada paciente com relação a sinais e sintomas de IC durante tratamento intra-hospitalar ou ambulatorial. Modificações no tratamento clínico foram individualizados com objetivo de obter compensação da IC. O tratamento clínico incluiu otimização de dose prévia de agentes inibidores da enzima de conversão (IECA) em todos os pacientes; furosemida endovenosa seguida de doses orais em 12 pacientes (12/14 – 85%); rápidos cursos (48 horas) de dobutamina em seis pacientes (6/14 – 43%); introdução de espironolactona em 13 pacientes (13/14 – 92%); otimização de doses de digoxina em 12 pacientes (12/14 – 85%), e redução ou suspensão de agentes beta-bloqueadores em 10 pacientes (10/14 – 71%) que recebiam tal medicamento no início do estudo.

2.4 Bioimpedância cardíaca

Monitor tipo Bio Z ICG (Cardiodynamics, San Diego, CA) foi utilizado. Sensores e eletrodos foram colocados nas faces laterais do pescoço dos pacientes, e dois sensores torácicos foram aplicados na linha axilar média no nível do apêndice xifóide, correspondendo à aorta abdominal e em concordância com recomendações prévias⁽⁶⁸⁾. As mensurações foram realizadas em posição supina com 30 a 45 graus de inclinação de acordo com o conforto e tolerância individuais. Três aferições seriadas ao longo de 15 minutos foram coletadas e incluíram frequência cardíaca, pressões arteriais sistólica e diastólica por esfigmomanometria e pressão arterial média (mm Hg), débito cardíaco (L/min) e índice cardíaco (L/min/m²), resistência vascular sistêmica (dinas/seg/cm⁵) e conteúdo de fluido torácico (kOhm).

2.5 Ecocardiograma transtorácico bidimensional e Doppler

Nosso estudo utilizou uma análise combinada de parâmetros estruturais, Doppler colorido e análises quantitativas, além de obter os jatos de regurgitação tricúspide, e calcular a pressão estimada de artéria pulmonar.

Os pacientes foram submetidos a exame ecocardiográfico transtorácico com análise de Doppler contínuo pulsátil e mapeamento de fluxo colorido (Doppler em cores), utilizando múltiplas projeções ecocardiográficas e sistema de aquisição da empresa Hewlett-Packard 5500 com transdutor 2,5 MHz (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, EUA) de acordo com recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁽¹⁸⁾. A interpretação dos exames foi realizada por investigadores do estudo “cegos” à condição clínica dos pacientes. O exame incluiu quantificação da fração de ejeção por ecocardiografia ao Modo-M, cálculos das dimensões de câmaras atriais esquerda e direita por áreas de planimetria, utilizando-se as projeções apical de duas e quatro câmaras; avaliação semiquantitativa das regurgitações mitral e tricúspide por Doppler colorido

(0 = sem regurgitação, 1 = mínima, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = importante); avaliação quantitativa da regurgitação mitral com determinação de volume regurgitante, fração regurgitante e orifício regurgitante efetivo e dimensões do ventrículo esquerdo pelo Modo – M.^(18,69,71) Traçados de Doppler foram obtidos do trato de saída do ventrículo esquerdo na projeção apical de quatro câmaras ou projeções de eixo-longo e do fluxo de entrada pela válvula mitral, utilizando-se a projeção apical de quatro câmaras. O exame Doppler também incluiu aferição da velocidade de regurgitação tricúspide e cálculo da pressão sistólica da artéria pulmonar.

2.6 Análise estatística

Foram realizadas análises descritiva e comparativa dos dados coletados.

Mudanças nos parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos foram avaliadas pelo teste de “*Wilcoxon signed-ranks*” para comparação de valores em diferentes tempos.

Os resultados foram expressos como mediana \pm desvio-padrão e foram considerados significantes com valores de $P < 0,01$.

3 RESULTADOS

3.1 Avaliação clínica

A história clínica, obtida na apresentação dos pacientes, incluiu informação de piora de dispnéia e ortopnéia em todos os 14 pacientes, aumento de volume abdominal em sete pacientes (7/14 - 50%), e ganho de peso e de aumento de edema de membros inferiores em 10 (10/14 - 71%) deles. O exame físico indicou a presença de estase jugular em 11 pacientes (11/14 - 78%), galope ventricular (terceira bulha, B3) em 13 (13/14 - 92%), sopros audíveis de insuficiência mitral em nove e tricúspide em sete (7/14 - 50%). Hepatomegalia e pulsatilidade hepática dolorosa foram encontradas em 11 (11/14 - 78%) e em sete pacientes (7/14 - 50%), respectivamente. Edema de membros inferiores foi observado no exame físico de 12 (12/14 - 85%) pacientes.

A compensação clínica foi alcançada em todos os pacientes dentro de uma semana de tratamento otimizado, baseada em ausência de sintomas de repouso, resolução de sinais de congestão e restabelecimento de peso corporal basal. Considerando-se o grupo total, o peso corporal médio foi reduzido de 82,9 kg para 76 Kg ($p < 0,001$).

Resposta hemodinâmica por avaliação não-invasiva

As respostas hemodinâmicas monitorizadas pela bioimpedância cardíaca antes e depois da otimização de tratamento clínico (uma semana após a admissão) incluíram aumento significativo do índice cardíaco associado à normalização da resistência vascular sistêmica e redução no conteúdo de fluido torácico. A pressão arterial média teve diminuição significativa ($p < 0,01$), ao passo que a frequência cardíaca não se alterou ($p = \text{NS}$). (Tabela 1).

Tabela 1. Hemodinâmica pela bioimpedância cardíaca

Variáveis	ICC Descomp.	ICC Comp.	Valor P
PAM (mm Hg)	96 ± 20	78 ± 18	<0,01
FC (bpm)	88 ± 15	79 ± 11	NS
IC (L/min/m ²)	2,1 ± 0,5	2,6 ± 0,3	<0,01
RVS (dinas/s/cm ⁵)	1634 ± 416	1210 ± 272	<0,001
CFT (Kohms)	39 ± 11	32 ± 6	<0,001

ICC Descomp = Insuficiência Cardíaca Descompensada; ICC Comp = Insuficiência Cardíaca Compensada; IC = índice cardíaco; FC = frequência cardíaca; CFT = conteúdo de fluido torácico; PAM = pressão arterial média; RVS = resistência vascular sistêmica.

Resposta ecocardiográfica

A presença de insuficiência mitral no momento da admissão foi detectada por ecocardiografia Doppler em cores em todos os 14 pacientes (14/14 – 100%) e foi quantificada como de grau moderado (grau 3) em 71% (10/14 – 71%) ou leve (grau 2) nos demais pacientes. Após compensação clínica, a IM permanecia em todos os pacientes, porém com grau de gravidade reduzido: leve em 71% (10/14) e mínima (grau 1) nos quatro pacientes restantes (4/14 – 29%). A presença e gravidade da insuficiência tricúspide (IT) na apresentação dos pacientes foram registradas como: moderada em 29% (4/14), leve em 42% (6/14), mínima em 21% (3/14) e ausente em um paciente (1/17 – 7%). Após compensação clínica, não foi detectada IT em 29% (4/14) e permaneceu como mínima em 35% (5/14), leve em 21% (3/14), ou moderada em dois pacientes (2/14 – 15%). Considerando-se os dados totais, a gravidade de IT foi reduzida de leve à mínima ($p < 0,01$) (Tabela 2).

Após uma semana de otimização clínica, pudemos observar melhora ecocardiográfica na geometria das câmaras atriais, na função ventricular sistólica e na gravidade da regurgitação valvar. Estes achados incluíram reduções nas áreas de átrio direito e esquerdo; pequeno, porém significativo aumento na fração de encurtamento e de ejeção ventricular; e ao exame com Doppler, reduções significantes na velocidade do jato de IT, volume de regurgitação mitral e fração regurgitante acompanhados por redução no orifício regurgitante efetivo e tamanho do anel mitral. A dimensão da câmara

ventricular ao fim da diástole foi levemente, mas não significativamente reduzida ao fim da primeira semana de compensação, e pudemos observar uma redução significativa na dimensão ao fim da sístole.

Tabela 2. Dados ecocardiográficos

Variáveis	ICC Descompensada	ICC Compensada	P-valor
Grau IM	3 ± 0,5	2 ± 0,4	< 0,001
Grau IT	2 ± 0,9	1 ± 1,0	< 0,01
Área AE (cm ²)	27 ± 7	24 ± 5	< 0,001
Área AD (cm ²)	26 ± 5	23 ± 5	< 0,001
Fr. Encurtam (%)	12 ± 3	14 ± 4	0,01
FEVE (%)	22 ± 6	25 ± 6	0,01
Veloc IT (m/seg)	3,2 ± 0,5	2,7 ± 0,6	< 0,001
PSAP (mm Hg)	58 ± 14	35 ± 14	< 0,001
Vol. Regurg IM (mL)	104 ± 59	64 ± 36	< 0,001
Fr. Regurg IM (%)	72 ± 10	58 ± 12	< 0,001
ORE	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,3	0,01
Anel Mitral (cm)	3,3 ± 0,2	3,1 ± 0,2	< 0,001
DDVE (mm)	66 ± 12	65 ± 11	NS
DSVE (mm)	55 ± 11	54 ± 10	< 0,01

Grau IM = grau de regurgitação mitral pelo Doppler de fluxo em cores; Grau IT = grau de regurgitação tricúspide pelo Doppler de fluxo a cores; AE = átrio esquerdo; AD = átrio direito; Fr = Encurtam, fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Veloc IT = velocidade do jato de insuficiência tricúspide; PSAP = pressão sistólica de artéria pulmonar; Vol. Regurg IM = volume regurgitante de insuficiência mitral; Fração Regurg IM = fração regurgitante de insuficiência mitral; ORE = orifício regurgitante efetivo; DDVE = dimensão diastólica final do VE; DSVE = dimensão sistólica final do VE.

4 DISCUSSÃO

Nosso estudo teve como objetivo principal avaliar de forma não-invasiva o papel das regurgitações valvares funcionais mitral e tricúspide como causas reversíveis de redução do débito cardíaco na IC congestiva descompensada e que acompanham disfunção ventricular sistólica em miocardiopatias isquêmica e não-isquêmica. Esta avaliação não-invasiva foi realizada pela aplicação combinada e sequencial da ecocardiografia e da bioimpedância cardíaca.

Por meio de exame clínico e de ecocardiografia detectamos a presença de IM e IT, em pacientes com disfunção ventricular sistólica secundária à miocardiopatia isquêmica ou não isquêmica que se apresentaram com sinais e sintomas de IC ao repouso, definida como IC descompensada. Robbins et al.⁽²³⁾ observaram que insuficiências mitral e tricúspide são achados comuns em pacientes intra e extra-hospitalares com disfunção sistólica, principalmente naqueles hospitalizados por IC sintomática, nos quais a gravidade de regurgitação valvar foi mais importante. A regurgitação valvar mitral ou tricúspide ou ambas têm significância prognóstica adversa.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Nossos resultados mostraram redução significativa do tamanho (áreas) das cavidades cardíacas, área dos orifícios efetivos e volumes regurgitantes, jatos de regurgitações mitral e tricúspide pelo Doppler colorido da pressão estimada de artéria pulmonar. Tais achados confirmam a eficiência do tratamento clínico empregado e foram corroborados pela melhora clínica (redução de sintomas, peso) e hemodinâmica dos pacientes.

Nosso trabalho confirma as observações dos estudos de Stevenson⁽³⁹⁾ e Hamilton^(40,41) onde o tratamento clínico resultou em redução das dimensões atriais e da regurgitação átrio-ventricular, as quais foram monitorizadas pela ecocardiografia. Em ambos os estudos a melhora hemodinâmica dos pacientes com IC avançada também foi obtida e monitorizada, mas de forma invasiva pelo emprego do cateter de artéria pulmonar. Nosso trabalho confirma também, mas de forma não-invasiva, a redução da regurgitação átrio-ventricular como mecanismo importante na melhora hemodinâmica desses pacientes.

Do ponto de vista clínico, observamos que o tratamento medicamentoso otimizado foi acompanhado por reduções dos volumes intra e extra-vascular, refletidas pela melhora dos sinais e sintomas de IC, resultando na diminuição da

gravidade das insuficiências mitral e tricúspide. Pacientes com fibrilação atrial que tinham sido recrutados pelo estudo tiveram controle da frequência cardíaca do início ao fim do estudo. Nenhum destes pacientes converteu para ritmo sinusal durante o período de uma semana de observação. Vários parâmetros hemodinâmicos apresentaram melhora e incluíram: aumento no fluxo sistêmico efetivo, o qual é compatível com a natureza dinâmica da regurgitação valvar e seu impacto negativo em débito cardíaco, perfusão renal, e ativação neuro-hormonal; redução na pressão sistólica de artéria pulmonar, indicando queda na resistência vascular pulmonar, associada à redução do conteúdo fluido torácico – um índice de volume sanguíneo intrapulmonar e fluido intratorácico e atenuação da resistência vascular sistêmica. A redução na gravidade da insuficiência mitral tem sido atribuída a respostas hemodinâmicas favoráveis a captopril⁽⁷²⁾, nitroprussiato de sódio⁽⁴²⁾, vasodilatadores e diuréticos^(39,40), e dobutamina^(73,74) em pacientes com IC sintomática mais avançada.

Como mencionado anteriormente, a redução das insuficiências mitral e tricúspide resultou na diminuição das dimensões dos respectivos átrios, como refletido pela diminuição das áreas de AD e AE, associada com reversão no tamanho do orifício regurgitante efetivo, compatível com a reversibilidade parcial da regurgitação valvar. A gravidade da insuficiência mitral foi reduzida, mas não eliminada. O aumento crônico do volume diastólico do VE e o processo de alteração geométrica (remodelamento ventricular em forma de esfera) são fatores de contribuição para o mau alinhamento dos músculos papilares e consequente regurgitação valvar.^(75,76)

Do ponto de vista ecocardiográfico podemos dizer que a redução das dimensões atriais, e até uma melhora discreta na fração de encurtamento e de ejeção do VE, apontam muito provavelmente uma tendência da eficácia do tratamento clínico dos pacientes. Uma resposta definitiva exigiria um número maior de pacientes, em um estudo de grande porte, para se avaliar importância clínica e possível impacto em prognóstico.

A bioimpedância cardíaca foi utilizada em intervalos seriados como um monitor do débito cardíaco e conteúdo de fluido torácico em cada paciente com ICC descompensada, antes e depois da compensação clínica ser restaurada.

O débito cardíaco medido de forma não-invasiva em pacientes com ICC ou após cirurgia cardíaca correlaciona-se com avaliações invasivas usando-se a metodologia de termodiluição ou o princípio de Adolph Fick.^(45-47,52,53) Na presença de insuficiência tricúspide, na qual a insuflação de cateter baseado em termodiluição não resulta em confiáveis medições do débito cardíaco, a monitoração por bioimpedância cardíaca do sangue ejetado na aorta gerando fluxo sistêmico fornece um método alternativo. Em pacientes selecionados, a bioimpedância pode descartar a necessidade de monitoração invasiva com o cateter de artéria pulmonar.⁽⁴⁴⁾

Nosso estudo vem confirmar várias das atuais aplicações clínicas da bioimpedância em pacientes com IC, de acordo com as propostas de Yancy.⁽⁶⁵⁾

Outra aplicação potencial da bioimpedância cardíaca, mas que não foi abordada em nosso estudo é a possibilidade de prever o momento de descompensação cardíaca. Recentemente o estudo PREDICT⁽⁷⁷⁾ "*Prospective Evaluation and Identification of Cardiac Decompensation by ICG Test*" avaliou a bioimpedância quanto à possível capacidade de prever deterioração clínica de pacientes ambulatoriais com IC. Um perfil de alto risco para readmissão foi caracterizado como um paciente com índice de volume sistólico ≤ 35 ml/m² e conteúdo de fluido torácico > 35 /kOhm. Este perfil teve um risco sete vezes maior para um evento, do que pacientes de baixo risco com índice de volume sistólico > 35 ml/m² e conteúdo de volume torácico ≤ 35 /kOhm. O estudo sugere que análises realizadas periodicamente em intervalos regulares em pacientes com IC estável, podem identificar indivíduos com alto risco em curto prazo, de readmissão hospitalar por descompensação cardíaca⁽⁸⁰⁾. Em nosso estudo, tanto o débito cardíaco quanto o conteúdo de fluido torácico foram índices que apresentaram melhora significativa ao longo da compensação cardíaca.

Pelo que sabemos, não há relato na literatura sobre o uso combinado de bioimpedância cardíaca e ecocardiografia (bidimensional e Doppler) para monitoração de respostas clínicas e hemodinâmicas em pacientes com IC descompensada acompanhada por regurgitações mitral e tricúspide. Nosso estudo demonstrou utilidade complementar dessas duas técnicas, onde mudanças seriadas de regurgitação valvar, fração de ejeção, e pressão sistólica

de artéria pulmonar estimada foram obtidas pela ecocardiografia, enquanto que informações de débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e conteúdo de fluido torácico (medida indireta de congestão pulmonar e efusão pleural) foram fornecidas pela bioimpedância. Esta combinação de técnicas não-invasivas pode ser utilizada para medições em série no mesmo paciente para obtenção de dados objetivos, quantitativos e para se guiar decisões de tratamento.

Em nosso trabalho a bioimpedância teve papel importante na confirmação e avaliação diagnóstica, monitoração hemodinâmica da descompensação aguda dos pacientes, e foi capaz de mensurar a melhora clínica e hemodinâmica proporcionada pelo tratamento clínico medicamentoso.

4.1 Perspectiva futura – Momento atual da bioimpedância

Com relação à utilidade em unidade de terapia intensiva, a bioimpedância permanece como modalidade alternativa de monitorização hemodinâmica de pacientes com IC aguda descompensada, devido à confiável habilidade de fornecer principalmente os valores de débito e índice cardíaco, resistência vascular sistêmica, conteúdo de fluido torácico, e monitorização contínua e “*on line*”. Além disso, a medida do débito cardíaco pela bioimpedância é menos variável e mais reproduzível do que por termodiluição.⁽⁸¹⁾

Dentro do atual panorama mundial epidêmico da IC descompensada, técnicas não-invasivas de avaliações funcional, estrutural e hemodinâmica desses pacientes, como a ecocardiografia e a bioimpedância, podem ser de grande auxílio na avaliação inicial nos setores de triagem e emergência de centros médicos. Ao longo da internação hospitalar, tais métodos podem constituir uma avaliação mais completa do indivíduo, auxiliar no seu tratamento e fornecer-lhe informações prognósticas.

De acordo com a última diretriz nacional⁽⁴⁾ de IC aguda, a Bioimpedância cardíaca pode ser considerada uma ferramenta potencial na melhoria do diagnóstico e na definição do perfil hemodinâmico dos portadores de insuficiência cardíaca, assim como guia de ajuste e acompanhamento da resposta terapêutica destes pacientes. A diretriz sugere suas principais aplicações como:

- Diagnóstico diferencial de dispnéia: cardíaca x pulmonar;
- Definição do padrão hemodinâmico;
- Detecção de congestão ou baixo débito sub-clínicos.

Seguindo uma linha de raciocínio e pesquisa, aonde a bioimpedância possa se tornar uma ferramenta para prevenção ou atraso na necessidade de readmissão hospitalar de pacientes com IC, o estudo internacional randomizado e controlado “*PREVENT Trial*”⁽⁷⁹⁾ está em andamento com um desenho de utilização da habilidade da bioimpedância demonstrada no estudo PREDICT^(77,79). Em seu andamento planeja utilizar o potencial preditor dos parâmetros hemodinâmicos fornecidos pela bioimpedância para guiar decisões de terapêutica e reduzir hospitalizações em pacientes com IC.

4.2 Limitações

Limitações e contra-indicações da bioimpedância cardíaca

Não obstante as facilidades do uso clínico e da extensa literatura que confirma as propriedades e aplicações da bioimpedância, existem limitações desta técnica.

Ruídos sonoros dentro do sistema de análise de dados resultarão em problemas para aferição de volume sistólico e outros parâmetros hemodinâmicos.

Obesidade mórbida e redução de contato dos eletrodos com a pele do paciente também podem causar dificuldades técnicas. A regurgitação aórtica grave, devida ao fluxo bidirecional em região torácica, pode causar estimativas elevadas de débito cardíaco. Os extremos de frequência cardíaca (>140 ou <40 bpm) ou de débito cardíaco (>8 ou <1 L/min) podem gerar resultados não confiáveis. Marcapassos ou ritmos cardíacos, onde seja difícil a identificação da morfologia do complexo QRS, também são causas de limitação dessa técnica.⁽⁶⁴⁾

Embora certo grau de habilidade e treinamento seja necessário para interpretação de seus resultados, a bioimpedância constitui tecnologia de mais fácil ensino do que a Ecocardiografia e/ou a termodiluição. Ela deve sempre gerar análises de débito cardíaco no contexto de presença ou ausência de

conteúdo de fluido torácico (Z0). Valores elevados de Z0 na vigência de até um débito cardíaco levemente diminuído são indicativos de depressão da curva de Starling. Independentemente dessas considerações, a monitoração do débito cardíaco e do conteúdo fluido Z0 pode ser importante até como tendências de medições e indicadores de resposta terapêutica. Em geral, é necessário um período de curva de aprendizado para que médicos e outros profissionais de saúde familiarizem-se com os parâmetros da bioimpedância e com seu significado dentro do contexto clínico envolvido.⁽⁶⁴⁾

Em nosso estudo tivemos inclusão apenas de pacientes do sexo masculino. Isto reflete a predominância de pacientes homens no hospital VAMC, onde o estudo foi conduzido. Não se tratou de um viés intencional de seleção por parte dos investigadores. Não temos razões para suspeitar de que o aparecimento e importância das regurgitações funcionais mitral e tricúspide ou suas atenuações pelas intervenções terapêuticas farmacológicas, seriam diferentes em mulheres com miocardiopatia isquêmica ou não isquêmica. A mesma consideração vale para a utilidade das tecnologias não invasivas na monitorização dos parâmetros aqui descritos. Vale ressaltar que nosso estudo não se estendeu por um período mais prolongado de tempo, no qual a persistência da compensação clínica pudesse ser examinada, e que o tratamento clínico medicamentoso selecionado para restauração de compensação clínica não foi uniforme em todos os pacientes, mas ao contrário, foi individualizado pelos médicos assistentes responsáveis.

Finalmente não validamos diretamente a bioimpedância cardíaca como método de termodiluição em cada paciente ou num grupo separado de pacientes. Isto em parte, foi relacionado à presença de IT na população em estudo e na falta de confiabilidade do débito cardíaco por termodiluição nessas condições. Inúmeras publicações de laboratórios capacitados e experientes têm validado essa técnica não invasiva. Além do mais, em nosso estudo, medições não-invasivas seriadas de débito cardíaco foram realizadas, sendo que cada paciente serviu como seu próprio controle nos momentos de apresentação com descompensação clínica e dentro de uma semana com o aparecimento de IC compensada.

5 CONCLUSÃO

Pelos resultados obtidos neste estudo pudemos concluir que na Insuficiência Cardíaca descompensada as regurgitações funcionais mitral e tricúspide contribuem para a redução de débito cardíaco, para o aumento de conteúdo fluido torácico e da resistência vascular sistêmica, simultaneamente ao aumento dos átrios e do orifício valvar, os quais podem ser melhorados com tratamento clínico. A bioimpedância cardíaca e a ecocardiografia fornecem avaliação seriada não-invasiva de parâmetros hemodinâmicos e função valvar, sendo úteis no tratamento e monitoração de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, em população de miocardiopatas e portadores de regurgitação valvar funcional.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP.

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 22 de maio de 2009.
CEP 0158/09

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) PAULO CESAR GOBERT DAMASCENO CAMPOS
Co-Investigadores: Antonio Carlos Carvalho (orientador)
Disciplina/Departamento: Cardiologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: “**Regurgitação valvar funcional em insuficiência cardíaca congestiva descompensada: monitoração não-invasiva e resposta à terapêutica clínica**”.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Observacional.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Risco mínimo, sem procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Avaliar o papel das regurgitações valvares funcional mitral e tricúspide como causas reversíveis de redução do débito cardíaco em insuficiência cardíaca congestiva descompensada, e que acompanham a disfunção ventricular sistólica em miocardiopatias isquêmica e não-isquêmica..

RESUMO: Foram avaliados 14 pacientes do sexo masculino, com fração de ejeção secundária às miocardiopatias isquêmica e não isquêmica, apresentando ICC descompensada com evidência clínica de regurgitações valvares mitral e tricúspide, avaliados por bioimpedância cardíaca e ecocardiografia antes e uma semana após otimização de tratamento clínico..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Regurgitações valvares funcional mitral e tricúspide são causas reversíveis de diminuição de fluxo sanguíneo sistêmico eficaz. O impacto de tais regurgitações sobre o débito cardíaco, sobre o conteúdo de fluido torácico, sobre as dimensões de câmaras cardíacas e sobre a função do aparato valvular, pode ser monitorado de forma não-invasiva, antes e após a otimização do tratamento clínico..

MATERIAL E MÉTODO: Estudo conduzido no exterior, com aprovação do CEP local..

TCLE: Apresenta TCLE apresentado, com aprovação do CEP local..

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo - R\$ 500.00.

CRONOGRAMA: 6 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Doutorado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **17/05/10** e **17/05/11**.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

0158/09

Anexo 2 – Submissão ao Comitê de Ética do Institutional Review Board, do Veterans Affairs Medical Center (VAMC), Memphis, Tennessee, EUA

Department of Veterans Affairs REPORT OF SUBCOMMITTEE ON HUMAN STUDIES

The Role of Functional Valvular Incompetence in Decompensated Heart Failure

Project/Program Title _____

Principal Investigator Ivan D'Cruz M.D.

VAMC Memphis, TN Review Date: July 24, 2002

COMMITTEE FINDINGS

1. The information given in the Informed Consent under the Description of Research by Investigator is complete, accurate, and understandable to a research subject or surrogate who possesses standard reading and comprehension skills. YES
 NO
 N/A
2. The informed consent is obtained by the principal investigator or a trained and supervised designate under suitable circumstances. YES
 NO
 N/A
3. Every effort has been made to decrease risk to subject(s)? YES
 NO
4. The potential research benefits justify the risk to subject(s)? YES
 NO
5. If subject is incompetent and surrogate consent is obtained, have all of the following conditions been met: a) the research can't be done on competent subjects; b) there is no risk to the subject, or if risk exists the direct benefit to subject is substantially greater; c) If an incompetent subject resist, he/she will not have to participate; d) If there exists any question about the subject's competency, the basis for decision on competency has been fully described. YES
 NO
 N/A
6. If the subject is paid, the payment is reasonable and commensurate with the subject's contribution. If yes, YES
 NO
 N/A
Approved Payment(s): NA
7. Members of minority groups and women have been included in the study population whenever possible and scientifically desirable. YES
 NO
8. Comments: **Review Type:** Full Expedited* Exempt**
 [*Basis: Federal Register, Vol. 63, No. 216 (63 FR 60364-60367); Category]
 [**Basis: M-3, Part I, Chapter 9, Appendix 9A, Category]
Consent: Written Verbal Waived Surrogate
Risk Level: Minimal Greater than Minimal Significantly Greater than Minimal
Continuing Review Due: 7/23/2003

RECOMMENDATION: APPROVED APPROVED/PENDING MODIFICATION
 TABLED/MODIFY DISAPPROVED

SIGNATURE OF CHAIRMAN *Ruth Walfrms* DATE 8/20/02

**Department of
Veterans Affairs****Memorandum**

Date: August 21, 2002
From: Research/IRB Program Assistant (151)
Subj: Approval of Research Study
To: Ivan D'Cruz, M.D.

1. Your research study entitled "The Role of Functional Valvular Incompetence in Decompensated Heart Failure" was approved by the R&D Committee on August 14, 2002, and the Institutional Review Board (IRB) on July 24, 2002. Provisos for approval, if any, imposed by the IRB and/or R&D Committee at their respective meeting dates above have been met. The IRB approval is valid through July 23, 2003. You may now initiate the study.

2. As the VA Principal Investigator (PI), you are responsible for conduct of the study at the VA, including protecting the rights and welfare of all participants and supervising all personnel involved in the study. In addition, you assume certain administrative and regulatory responsibilities. Among these responsibilities are the following:

a. Reporting:

- (1) An annual scientific progress report will be required by the R&D Committee.
- (2) A periodic continuing review report will be required by the IRB. The report date set by the IRB for this study is July 23, 2003. The Research Office will request these reports approximately one month before they are due. Timely reporting is essential. There is no provision in Federal law for continuing to involve human subjects in a research study that has not been re-approved by the IRB by the established date.
- (3) All serious or unexpected adverse events (AEs) must be reported promptly to the IRB. Refer to the attached form and policy.
- (4) An annual financial report will be required. Each October the PI will be asked to provide the expenditure of funds for this project during the previous year. This information will be required regardless of which institution administers the funds or whether the VA Responsible Investigator is also the grant recipient.
- (5) Various *ad hoc* reports may be required.

b. Obtaining and Documenting Informed Consent:

- (1) Written, informed consent must be obtained from all subjects, unless specifically waived by the IRB. Only the attached IRB-approved, date stamped informed consent document (VA Form 10-1086) may be used to consent VA subjects. Make additional copies as necessary.
- (2) The consent form must be signed by the subject, a witness not associated with the study, the PI, and the person obtaining consent (if other than the PI). The process of obtaining consent must be recorded in a CPRS Progress Note.
- (3) The original, signed informed consent document must be filed in the patient's permanent medical record in Medical Administration Service. Research informed consents will also be scanned into CPRS when that procedure is implemented by the Medical Center for other procedures requiring consent.
- (4) If the IRB approved a verbal consent, the process of obtaining consent from patients must be documented in a CPRS progress note.

c. Record Keeping:

- (1) A list of all VA subjects enrolled in the study must be maintained, including the last-four social security numbers of VA patients. This list will be required by the IRB with your periodic continuing review report.

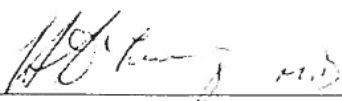
- (2) A copy of all communications with the R&D Committee and IRB should be maintained.
- (3) All records related to the study should be readily accessible for audit by internal and external monitors.
- d. Obtaining Institutional Approvals and Complying with Institutional Procedures:
- (1) Any alteration to the study or informed consent document must be approved by the VA IRB prior to initiating the change.
- (2) Research study drugs must be dispensed by the VA Pharmacy either directly to subjects or, at Pharmacy Service's discretion, through research study personnel (PI or Research Coordinator/Nurse). Study drugs should be ordered on a VA prescription form which includes the protocol title. Research drugs dispensed by the Pharmacy must be accompanied by an approved copy of VA Form 10-9012 (Investigational Drug Information Record) which is to be filed in the patient's medical record. A copy of the approved VA Form 10-9012 is attached.
- (3) All personnel must complete required training, particularly in the protection of human research subjects.
- e. Acknowledging VA Support:
- (1) VA Central Office expects all VA staff to acknowledge their VA positions and VA support of their research, including provision of space, staff time and access to patients, as well as financial support, in both publications and presentations.
- (2) The ACOS for R&D must approve submission of all manuscripts and presentations. Instructions for requesting approval are attached.
- (3) Any inventions or discovery resulting from the research must be disclosed to VA Central Office.
- 3. Sign and return the second (blue) copy of this memo as acknowledgement of and agreement to accept the responsibilities of the Principal Investigator.
4. If you have any questions or need assistance, please contact the Research Office at 577-7267.

CINDY STEWARD

Attachments:

Continuing Review Form
 Adverse Event Reporting Policy
 Adverse Event Report Form
 Acknowledgment of VA Support Policy
 Request Approval for Publication or Presentation Form
 Investigational Drug Information Record (VA Form 10-9012), if applicable
 IRB Approval Form (VA Form 10-1223)
 IRB-Approved Informed Consent Document

Acknowledgement of receipt and agreement to comply:



 Principal Investigator

9-4-02
 Date


**Department of
Veterans Affairs****Memorandum**

Date: August 21, 2002
From: Research/IRB Program Assistant (151)
Subj: Approval of Research Study
To: Ivan D'Cruz, M.D.

1. Your research study entitled "The Role of Functional Valvular Incompetence in Decompensated Heart Failure" was approved by the R&D Committee on August 14, 2002, and the Institutional Review Board (IRB) on July 24, 2002. Provisos for approval, if any, imposed by the IRB and/or R&D Committee at their respective meeting dates above have been met. The IRB approval is valid through July 23, 2003. You may now initiate the study.
2. As the VA Principal Investigator (PI), you are responsible for conduct of the study at the VA, including protecting the rights and welfare of all participants and supervising all personnel involved in the study. In addition, you assume certain administrative and regulatory responsibilities. Among these responsibilities are the following:
 - a. Reporting:
 - (1) An annual scientific progress report will be required by the R&D Committee.
 - (2) A periodic continuing review report will be required by the IRB. The report date set by the IRB for this study is July 23, 2003. The Research Office will request these reports approximately one month before they are due. Timely reporting is essential. There is no provision in Federal law for continuing to involve human subjects in a research study that has not been re-approved by the IRB by the established date.
 - (3) All serious or unexpected adverse events (AEs) must be reported promptly to the IRB. Refer to the attached form and policy.
 - (4) An annual financial report will be required. Each October the PI will be asked to provide the expenditure of funds for this project during the previous year. This information will be required regardless of which institution administers the funds or whether the VA Responsible Investigator is also the grant recipient.
 - (5) Various *ad hoc* reports may be required.
 - b. Obtaining and Documenting Informed Consent:
 - (1) Written, informed consent must be obtained from all subjects, unless specifically waived by the IRB. Only the attached IRB-approved, date stamped informed consent document (VA Form 10-1086) may be used to consent VA subjects. Make additional copies as necessary.
 - (2) The consent form must be signed by the subject, a witness not associated with the study, the PI, and the person obtaining consent (if other than the PI). The process of obtaining consent must be recorded in a CPRS Progress Note.
 - (3) The original, signed informed consent document must be filed in the patient's permanent medical record in Medical Administration Service. Research informed consents will also be scanned into CPRS when that procedure is implemented by the Medical Center for other procedures requiring consent.
 - (4) If the IRB approved a verbal consent, the process of obtaining consent from patients must be documented in a CPRS progress note.
 - c. Record Keeping:
 - (1) A list of all VA subjects enrolled in the study must be maintained, including the last-four social security numbers of VA patients. This list will be required by the IRB with your periodic continuing review report.

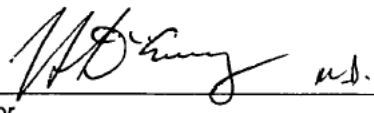
- (2) A copy of all communications with the R&D Committee and IRB should be maintained.
- (3) All records related to the study should be readily accessible for audit by internal and external monitors.
- d. Obtaining Institutional Approvals and Complying with Institutional Procedures:
- (1) Any alteration to the study or informed consent document must be approved by the VA IRB prior to initiating the change.
- (2) Research study drugs must be dispensed by the VA Pharmacy either directly to subjects or, at Pharmacy Service's discretion, through research study personnel (PI or Research Coordinator/Nurse). Study drugs should be ordered on a VA prescription form which includes the protocol title. Research drugs dispensed by the Pharmacy must be accompanied by an approved copy of VA Form 10-9012 (Investigational Drug Information Record) which is to be filed in the patient's medical record. A copy of the approved VA Form 10-9012 is attached.
- (3) All personnel must complete required training, particularly in the protection of human research subjects.
- e. Acknowledging VA Support:
- (1) VA Central Office expects all VA staff to acknowledge their VA positions and VA support of their research, including provision of space, staff time and access to patients, as well as financial support, in both publications and presentations.
- (2) The ACOS for R&D must approve submission of all manuscripts and presentations. Instructions for requesting approval are attached.
- (3) Any inventions or discovery resulting from the research must be disclosed to VA Central Office.
- 3. Sign and return the second (blue) copy of this memo as acknowledgement of and agreement to accept the responsibilities of the Principal Investigator.
4. - If you have any questions or need assistance, please contact the Research Office at 577-7267.

CINDY STEWARD


 Attachments:

Continuing Review Form
 Adverse Event Reporting Policy
 Adverse Event Report Form
 Acknowledgment of VA Support Policy
 Request Approval for Publication or Presentation Form
 Investigational Drug Information Record (VA Form 10-9012), if applicable
 IRB Approval Form (VA Form 10-1223)
 IRB-Approved Informed Consent Document


Acknowledgement of receipt and agreement to comply:

 *nd.*

 Principal Investigator

9-4-02
 Date

Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Institutional Review Board, do Veterans Affairs Medical Center (VAMC), Memphis, Tennessee, EUA

 Department of Veterans Affairs	VA RESEARCH CONSENT FORM
Subject Name: _____	Date: _____
Title of Study: <u>"The Role of Valvular Incompetence(Mitral/Tricuspid) in patients with Decompensated Heart Failure"</u>	
Principal Investigator: <u>Ivan D' Cruz, M.D.</u>	VAMC: <u>Memphis, TN</u>
<p><u>Introduction:</u> Taking part in this research study is entirely voluntary. You may withdraw from the study at any time without penalty or loss of any benefit to which you are otherwise entitled. Before agreeing to participate in this research study, it is important that you read and understand the following explanation which describes the purpose, procedures, treatments, visit requirements and risks associated with the study.</p> <p><u>Purpose of the study and how long it will last:</u> This research study is designed to evaluate the changes that take place in the heart valves (leaky valves) and heart function as a result of some enlargement and weakness of the heart pump (heart failure) during your hospital stay and /or during your clinic appointments. As a person taking part in the study, you will have two heart tests done both to be performed on the same day. Those tests will be repeated in the future either during hospitalization or on next clinic visit. After completion of each test that takes about an hour you will continue your regular activities as inpatient or outpatient receiving continued medical care. The doctor responsible for the study will tell you exactly when the test will needed to be repeated and when you will have done your part in the study. We expect to do all tests during 6 months.</p> <p><u>Description of the study including procedures to be used:</u> Echocardiogram is an ultrasound test of the heart that allows us to take pictures of the heart with sound waves. It consists of putting some special jelly on a probe, placing the probe on the chest area, and moving the probe over the chest. The other test (Impedance machine) measures your heart strength and the pressures inside your heart and vessels through use of sensors (labels and wires) placed on the skin over your neck and chest. These sensors measure electrical waves from the transmission of blood flow, giving us the numbers of your blood pressure and heart function.</p> <p><u>Description of any procedure that may result in discomfort or inconvenience:</u> The electrodes used for echo and /or machine test may cause minor skin irritation.</p>	
Version 1 - 07/10/2002	

(Reserved for IRB Use)

Approved by IRB: CS
(initials)

Approval Date: 7/24/02

Expiration Date: 7/23/03

SUBJECT'S INITIALS _____

Department of Veterans Affairs	VA RESEARCH CONSENT FORM (Continuation Page <u>2</u> of <u>4</u>)
Subject Name: _____ Date: _____	
Title of Study: <u>"The Role of Valvular Incompetence(Mitral/Tricuspid) in patients with Decompensated Heart Failure"</u>	
Principal Investigator: <u>Ivan D' Cruz, M.D.</u> VAMC: <u>Memphis, TN</u>	

Expected risks of the study:

There are no risks associated with having these tests done.

Expected benefits of the study:

The results of the tests will help the doctors to understand the function of your heart much better and gain knowledge about congestive heart failure. You may not benefit personally from taking part in this study.

Alternate treatments available:

These are not a treatment, but tests of your heart. There is no other test available to answer these questions with this level of safety and in a cost-effective way

New Findings:

Any significant new findings during the study, which may affect your condition, well-being or willingness to continue to participate in this study, will be provided to you by the study doctor.

Special Circumstances :

The VA medical facility shall provide necessary medical treatment to you as a research subject injured as a result of participation in a research project approved by the VA Research Committees. Neither the sponsor nor the VA medical facility shall provide financial compensation for study related injury, including lost wages or other expenses.

Costs and payments:

There will be no payment for participating in this research study. You will not be responsible for payment or treatment required by this research study unless you are subject to a co-payment, if indicated by a means test in accordance with federal regulations

SUBJECT'S INITIALS: _____	IRS Approval Date: <u>7/24/23</u>	Expiration Date: <u>7/23/23</u>	<u>CS</u> (initials)
---------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	-------------------------

 Department of Veterans Affairs **VA RESEARCH CONSENT FORM**
(Continuation Page 3 of 4)

Subject Name: _____ Date: _____

Title of Study: "The Role of Valvular Incompetence(Mitral/Tricuspid) in patients with Decompensated Heart Failure"

Principal Investigator: Ivan D' Cruz, M.D. VAMC: Memphis, TN

Confidentiality :

You will not be identified personally in any reports from this study. Every effort will be made to keep your personal medical data confidential

Termination from study: Your study doctor may end your participation in this study without your consent for any reason which they feel is appropriate, including an adverse event, failure to follow instructions, failure to keep your scheduled appointments, cancellation of the study by the Sponsor, injury or medical condition which may place you at risk of further complications if you continue to participate, or other administrative reasons.

You are free to withdraw your consent and discontinue your participation in this study at any time without any penalty and without affecting your future medical care.

Follow up evaluations may still be requested after your withdrawal. You may be asked questions about your experience during the study and/or be asked to cooperate in having whatever tests and examinations your study doctor considers necessary. However, you do not have to comply.

Use of Research results

The information put together from everybody's echo and machine test will help us to learn more about your heart, valves and why some of the changes happen. The results of the study may be published, using the information from the hart pictures and machine numbers results.

Additional Costs: No costs will be applied to you during this research study

SUBJECT'S INITIALS _____ IRB Approval Date: 7/27/03 Expiration Date: 7/27/03 CS
(initials)



Department of Veterans Affairs

VA RESEARCH CONSENT FORM

(Continuation Page 4 of 4)

Subject Name: _____ Date: _____

Title of Study: "The Role of Valvular Incompetence(Mitral/Tricuspid) in patients with Decompensated Heart Failure"

Principal Investigator: Ivan D' Cruz, M.D. VAMC: Memphis, TN

RESEARCH SUBJECT'S RIGHTS: I have read or have had read to me all of the above. Dr. Paulo Campos has explained the study to me and answered all of my questions. I have been told of the risks or discomforts and possible benefits of the study. I have been told of other choices of treatment available to me.

I understand that I do not have to take part in this study, and my refusal to participate will involve no penalty or loss of rights to which I am entitled. I may withdraw from this study at any time without penalty or loss of VA or other benefits to which I am entitled.

The results of this study may be published, but my records will not be revealed unless required by law.

In case there are medical problems or questions, I have been told I can call Dr. Paulo Campos at (901) 523-8990 # 7361 during the day and at (901) 418-1920 pager after hours. If any medical problems occur in connection with this study the VA will provide emergency care. If I have any questions about my rights as a research subject, I have been told I can call the Memphis VA Institutional Review Board Office at (901) 577-7267.

I understand my rights as a research subject, and I voluntarily consent to participate in this study. I understand what the study is about and how and why it is being done. I will receive a signed copy of this consent form.

_____ Subject's Signature	_____ Date
_____ Signature of Subject's representative * (*Only required if subject not competent)	_____ Subject's Representatives (print)
_____ Signature of Witness ** (**May NOT be an individual associated with the research study)	_____ Witness (print)
_____ Signature of Principal Investigator	_____ Date
_____ Signature of Person Obtaining Consent (if other than the Principal Investigator)	_____ Date

IRB Approval Date: 7/24/03 Expiration Date: 7/23/03 CS
(initials)

IF MORE THAN ONE PAGE IS USED, EACH PAGE (VAF 10-1086A) MUST BE CONSECUTIVELY NUMBERED AND SIGNED

Anexo 4 – Artigo publicado em maio de 2005 no The American Journal of Medical Sciences. Am J Med Sci. 2005 May;329(5):217-21. PMID: 15894862 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Functional Valvular Incompetence in Decompensated Heart Failure: Noninvasive Monitoring and Response to Medical Management

PAULO CESAR CAMPOS, MD; IVAN A. D'CRUZ, MD; LILLIE S. JOHNSON, RN; AMIT MALHOTRA, MD; KODANGUDI B. RAMANATHAN, MD; KARL T. WEBER, MD

ABSTRACT: *Objective:* We hypothesized that functional mitral and tricuspid valvular incompetence (MR and TR, respectively) are reversible causes of reduced cardiac output in decompensated heart failure (DF) that accompanies systolic dysfunction in ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Background:* DF, defined as signs and symptoms of heart failure at rest, is rooted in a salt-avid state transduced by neurohormonal activation secondary to impaired renal perfusion. Functional MR and TR are reversible causes of reduced systemic blood flow. Their impact on cardiac output, thoracic fluid content, cardiac chamber dimensions, and valvular apparatus function can be monitored noninvasively, before and after optimized medical management. *Methods:* Fourteen male subjects (66 ± 8 years old) with reduced ejection fraction ($24 \pm 5\%$) secondary to ischemic (71%) or nonischemic (29%) cardiomyopathy, who developed DF with clinical evidence of mitral (MR) and tricuspid (TR) valvular incompetence, were each assessed by bioimpedance and echocardiography before and 1 week after optimized medical management restored compensated failure. *Results:* Pharmacologic elimination of DF was accompanied by a reduction in body weight (P

< 0.01). Hemodynamic improvements included a rise in cardiac index (2.1 to 2.6 L/min/m²; $P < 0.01$) and a reduction in predicted pulmonary artery systolic pressure (58 to 35 mm Hg; $P < 0.001$), thoracic fluid content (39 to 32 kOhm; $P < 0.001$), and systemic vascular resistance (1633 to 1209 dynes/sec/cm⁵; $P < 0.001$). Improvements in functional MR and TR included reductions in left and right atrial areas (27 to 24 cm² and 26 to 23 cm², respectively; $P < 0.001$), color-flow grading of MR and TR severity ($P < 0.01$), mitral regurgitant volume (105 to 65 mL; $P < 0.001$), and effective MR orifice size (0.8 to 0.6 cm²; $P < 0.01$). *Conclusions:* In DF, functional MR and TR contribute to reduced cardiac output, increased thoracic fluid content, and systemic vascular resistance, together with enlarged atria and valvular orifice size, which can be improved by medical management. Bioimpedance and echocardiography provide for serial noninvasive assessments of hemodynamic status and valvular function in such cases. **KEY INDEXING TERMS:** Decompensated heart failure; Functional valvular incompetence; Bioimpedance cardiography; Echocardiography. [Am J Med Sci 2005;329(5):217-221.]

Chronic cardiac failure is a major health problem of ever-increasing proportions, particularly among the elderly.^{1,2} Featured are recurrent bouts of the congestive heart failure that often require hospitalization despite today's standard of care.³⁻⁵ The pathophysiologic origins to the intermittent appearance of congestive heart failure, a clinical

syndrome with characteristic signs and symptoms that gradually arise from congested organs and hypoperfused tissues, is rooted in a salt-avid state mediated by effector hormones of the renin-angiotensin-aldosterone system and where such neurohormonal activation appears in response to reduced renal perfusion.^{6,7} Functional mitral and tricuspid valvular incompetence (MR and TR, respectively) contribute to reductions in systemic (including renal) blood flow in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy and where cardiac output is already compromised by existing systolic dysfunction. Indeed, functional MR and TR are common findings in both hospitalized and nonhospitalized patients with heart failure⁸ and are associated with reduced survival.⁸⁻¹¹ Furthermore, MR and TR each impair the cardiac output response to exercise and

This paper was presented at the 2004 Southern Regional Meeting for the Southern Society for Clinical Investigation.

From the Division of Cardiovascular Diseases, University of Tennessee Health Science Center and Veterans Affairs Medical Center, Memphis, Tennessee.

Submitted July 23, 2004; accepted January 25, 2005.

Correspondence: Karl T. Weber, MD, Division of Cardiovascular Diseases, University of Tennessee Health Science Center, 920 Madison Ave, Suite 300, Memphis, TN 38163 (E-mail: KTWeber@utmem.edu).

Functional Mitral and Tricuspid Valvular Incompetence

thereby compromise aerobic capacity and functional status.¹²⁻¹⁴ Monitoring patients with systolic dysfunction for the appearance and worsening of valvular incompetence is therefore of considerable importance.

Invasive hemodynamic monitoring has proven useful in optimizing medical management in patients with advanced symptomatic heart failure and functional MR and whose reversibility includes a reduction in mitral orifice size.¹⁵⁻²⁰ Recently, bioimpedance cardiography has been reported to provide a reliable strategy for serial hemodynamic monitoring of patients with heart failure and thereby may serve as an alternative to pulmonary artery catheterization.²¹⁻²⁵

Herein, we hypothesize that the appearance of decompensated heart failure (DF), defined as congestive heart failure at rest, is accompanied by a reduction in cardiac output attendant with the appearance of functional MR and TR. Moreover, this pathophysiologic scenario and its reversibility could be monitored noninvasively by a combination of impedance and echocardiography conducted in each patient before and after optimized medical management. Accordingly, we enrolled patients with known systolic dysfunction who presented with DF and clinical evidence of MR and TR despite their existing outpatient medical regimen. Each underwent noninvasive assessment of cardiac output, systemic vascular resistance, and thoracic fluid content by bioimpedance cardiography and examination of valvular incompetence by two-dimensional echocardiography prior to in- or outpatient management of their heart failure. One week later and with a restoration of compensated failure (absent signs and symptoms at rest), the patients were again evaluated.

Methods

Patient Population

Fourteen male patients aged 66 ± 8 years (range, 54-76) with ischemic (71%) or nonischemic dilated (29%) cardiomyopathy and having documented systolic dysfunction with ejection fraction of $24 \pm 5\%$ were enrolled. Each presented with signs and symptoms of decompensation at rest (eg, orthopnea, pulmonary congestion, and/or lower extremity edema), together with clinical evidence of MR or TR, or both, despite their current medical regimen, which included angiotensin-converting enzyme inhibitor (78%), loop diuretic (50%), spironolactone (29%), digoxin (43%), and beta-blocker (71%). The cause of heart failure had been previously established by echocardiography, coronary angiography, or ventriculography. Comorbid conditions included diabetes mellitus (57%), a history of hypertension (64%), peripheral vascular disease (29%), and chronic renal insufficiency (serum creatinine, 1.5-2.5 mg/dL). Atrial fibrillation with rate control (<90 beats/min) was present in three patients at the time of enrollment and throughout the study. Normal sinus rhythm did not appear in these patients during the course of this 1-week study. Twelve patients were known to have compensated heart failure in the past. Chest radiographic findings included cardiomegaly and pulmonary congestion in all patients and bilateral pleural effusion in seven.

Exclusion criteria included recent (within 2 months) myocardial infarction or cardiothoracic surgery, acute coronary syn-

drome, uncontrolled hypertension, primary diastolic dysfunction, primary valvular heart disease, hypertrophic or restrictive cardiomyopathy, uncontrolled arrhythmias, marked renal insufficiency (serum creatinine >2.5 mg/dL), hypoalbuminemia (serum albumin <2.5 mg/dL), drug overdose, systemic infection, hypoxemia (arterial oxygen saturation $<90\%$), exacerbation of chronic airway disease, anemia, active thyroid disease, technically limited echocardiography, or an inability to provide informed consent. The study protocol was approved by the institutional review board of the Veterans Affairs Medical Center (VAMC), Memphis, TN. All patients provided written informed consent.

Study Protocol

Patients were promptly evaluated by a physician investigator who confirmed the diagnosis of DF based on history, physical examination, and chest radiography. Height and body weight were obtained. Application of bioimpedance cardiography was performed, followed immediately by two-dimensional echocardiographic examination within 15 minutes. Twelve patients were admitted to Cardiology Service at the Memphis VAMC. Two patients declined the hospitalization but agreed to outpatient management with optimization of medical therapy.

A reassessment of all 14 patients with bioimpedance and two-dimensional echocardiography was performed at week 1 after compensation was achieved, based on absent symptoms, resolution of congestive signs, and reestablishment of baseline body weight. Patients were discharged and followed in the Heart Failure Clinic at this VAMC.

Bioimpedance Cardiography

A BioZ ICG Monitor (CardioDynamics, San Diego, CA) was utilized. Patches with sensor leads were placed on the lateral surfaces of the neck, and two chest leads were placed over the midaxillary line on a level with the xiphoid process corresponding to the abdominal aorta and in accordance with manufacturer guidelines. Patients were placed in supine position at a 30- to 45-degree inclination according to patient comfort and tolerability. Measurements collected in triplicate over 15 minutes included heart rate, systolic and diastolic blood pressure by sphygmomanometry and mean arterial pressure (mm Hg), cardiac output (L/min) and cardiac index (L/min/m²), systemic vascular resistance (dynes/sec/cm⁵), and thoracic fluid content (kOhm).

Two-Dimensional and Doppler Echocardiography

All patients had a complete two-dimensional echocardiogram with pulsed and continuous wave Doppler and color-flow imaging using multiple windows and a Hewlett-Packard 5500 system with a 2.5 MHz transducer (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA). Interpretation was performed by study investigators blinded to clinical status of the patient. As previously reported,²⁶⁻²⁸ assessment included quantification of ejection fraction by M-mode echocardiography; calculation of left and right atrial dimensions by planimetered areas using two- and four-chamber views; semi-quantitative assessment of mitral and tricuspid regurgitation by color-flow Doppler (0 = none, 1 = trivial, 2 = mild, 3 = moderate, 4 = severe); quantitative MR assessment with determination of regurgitant volume, regurgitant fraction and effective regurgitant orifice; and left ventricular dimensions by M-mode echocardiography. Doppler tracings from left ventricular outflow tract were obtained from either apical four-chamber or long axis views and from mitral valve inflow using four-chamber view. Doppler examination also included measurement of TR velocity and predicted pulmonary artery systolic pressure.

Statistical Analysis

Changes in hemodynamic and echocardiographic parameters were assessed by the Wilcoxon signed-ranks test to compare different time points. The results are expressed as median \pm standard deviation and were considered significant at values of $P < 0.01$.

Results

Clinical Evaluation

At the time of presentation, historical information provided by all patients included worsening dyspnea and orthopnea, abdominal fullness in 50%, and realization of weight gain and lower extremity edema in 71%. Physical examination indicated the presence of jugular venous distention in 11, ventricular gallop sound in 13, and audible murmurs of MR in 9 and TR in 7. Hepatomegaly and a pulsatile/tender liver were found in 11 and 7 patients, respectively. Lower extremity edema was found in 85%.

Study investigators monitored each patient for signs and symptoms of heart failure during inpatient or outpatient management. Modifications in the medical regimen of each patient were individualized to eliminate DF. This included optimization of existing dosage of angiotensin-converting enzyme inhibitors in all patients; intravenous followed by maximized oral furosemide in 12; short-term (48 hours) intravenous dobutamine in 6; introduction of spironolactone in 13 patients; maximized doses of digoxin in 12; and reduction or discontinuation of beta-blocker in all 10 patients receiving such an agent at study entry.

Compensation was achieved in all patients within week 1 of optimized treatment, based on absent resting symptoms of heart failure, resolution of congestive signs, and reestablishment of baseline body weight. For the group, body weight fell from 82.9 to 76 kg (182 to 169 lb; $P < 0.001$).

Noninvasive Hemodynamic Responses

Hemodynamic responses (Table 1), monitored by bioimpedance cardiography before and at week 1 of optimized medical management, included a significant improvement in cardiac index together with normalization of systemic vascular resistance and reduction in thoracic fluid content. Mean arterial pressure declined significantly while heart rate was unchanged.

Echocardiographic Responses

The presence of MR at the time of presentation was detected by color-flow Doppler echocardiography in all 14 patients and was judged to be of either

Table 1. Hemodynamics by Bioimpedance Cardiography

Variables	DF	CF	P-value
MAP (mm Hg)	96 ± 20	78 ± 18	<0.01
HR (beats/min)	88 ± 15	79 ± 11	NS
CI (L/min/m ²)	2.1 ± 0.5	2.6 ± 0.3	<0.01
SVR (dynes/s/cm ⁵)	1634 ± 416	1210 ± 272	<0.001
TFC (kOhms)	39 ± 11	32 ± 6	<0.001

CF, compensated heart failure; CI, cardiac index; DF, decompensated heart failure; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; SVR, systemic vascular resistance; TFC, thoracic fluid content.

moderate (grade 3) severity in 71% or mild (grade 2) severity in the remainder. After clinical compensation was restored, MR remained in all patients, but its severity had declined: mild in 71% and trivial (grade 1) in the remaining 4 patients. The presence and severity of TR at presentation was the following: moderate in 29%, mild in 42%, trivial in 21%, and absent in 1. After compensation, TR was not detected in 29% and remained present as trivial (35%), mild (21%), or moderate in 2 patients. Overall, the severity of TR was reduced from mild to trivial ($P < 0.01$) (Table 2).

At week 1 of optimized care, echocardiographic improvements in atrial chamber architecture, ventricular systolic function, and valvular incompetence were found. These included reductions in left and right atrial areas; a small but significant improvement in fractional shortening and ejection fraction; and, by Doppler examination, significant reductions in TR velocity, MR regurgitant volume, and regurgitant fraction accompanied by reductions in the effective regurgitant orifice and mitral valve annulus size. Left ventricular chamber dimension at end diastole was slightly but not significantly reduced at week 1 of compensation, and a significant reduction in end systolic dimension was seen.

Discussion

Our study led to several major findings. First, we found the presence of MR and TR, as detected by clinical examination and echocardiography, in patients with systolic dysfunction secondary to either

Table 2. Echocardiography Data

Variables	DF	CF	P-value
CF MR Grade	3 ± 0.5	2 ± 0.4	<0.001
CF TR Grade	2 ± 0.9	1 ± 1.0	<0.01
LA area (cm ²)	27 ± 7	24 ± 5	<0.001
RA area (cm ²)	26 ± 5	23 ± 5	<0.001
FS (%)	12 ± 3	14 ± 4	0.01
LVEF (%)	22 ± 6	25 ± 6	0.01
TRV (m/sec)	3.2 ± 0.5	2.7 ± 0.6	<0.001
PASP (mm Hg)	58 ± 14	35 ± 14	<0.001
R Vo MR (mL)	104 ± 59	64 ± 36	<0.001
R Fx MR (%)	72 ± 10	58 ± 12	<0.001
ERO (cm ²)	0.8 ± 0.4	0.6 ± 0.3	0.01
MV ann (cm)	3.3 ± 0.2	3.1 ± 0.2	<0.001
LVEDD (mm)	66 ± 12	65 ± 11	NS
LVESD (mm)	55 ± 11	54 ± 10	<0.01

CF, compensated heart failure; CF MR, color flow mitral regurgitation; CF TR, color flow tricuspid regurgitation; DF, decompensated heart failure; ERO, effective regurgitant orifice; FS, fractional shortening; LA, left atrium; LVEDD, left ventricle end-diastolic dimension (M-mode); LVEF, left ventricle ejection fraction; LVESD, left ventricle end-systolic dimension; MV ann, mitral valve annulus; PASP, pulmonary artery systolic pressure; RA, right atrium; R Fx MR, regurgitant fraction of mitral regurgitation; R Vo MR, regurgitant volume of mitral regurgitation; TRV, tricuspid regurgitant velocity.

Functional Mitral and Tricuspid Valvular Incompetence

ischemic or nonischemic cardiomyopathy and presenting with signs and symptoms of heart failure at rest, defined as DF. Robbins et al⁸ found echocardiographic MR and TR to be common findings in both inpatients and outpatients with left ventricular systolic dysfunction, particularly among patients hospitalized with symptomatic failure, in whom the severity of valvular incompetence was more marked. Valvular incompetence has prognostic significance. Individuals with MR or TR, or both, are at higher risk, with survival inversely related to the severity of their condition.^{9–11}

Second, we found optimized medical management with accompanying reductions in intra- and extravascular volumes, as reflected by improved signs and symptoms of heart failure, to lead to reductions in the severity of MR and TR. Patients with atrial fibrillation who were enrolled into the study had pharmacologically mediated rate control at study entry and termination. None of these patients converted to normal sinus rhythm during the 1-week period of observation. Several associated hemodynamic improvements were seen. The latter included a rise in systemic blood flow, which is in keeping with the dynamic nature of valvular incompetence and its negative impact on cardiac output, renal perfusion, and neurohormonal activation; a reduction in pulmonary artery systolic pressure, indicative of reduced pulmonary vascular resistance, and pulmonary venous pressure, together with a reduction in thoracic fluid content, a measure of intrapulmonary blood and thoracic fluid volumes; and an attenuation of elevated systemic vascular resistance. A reduction in the degree of MR has been attributed to salutary hemodynamic responses to captopril,²⁹ nitroprusside,¹⁹ vasodilators and diuretics,¹⁷ and dobutamine^{30,31} in patients with more advanced symptomatic heart failure.

Third, the reduction in MR and TR led to a decompression of the respective atria, as reflected by reductions in right and left atrial area, together with reversal in mitral regurgitant orifice size in keeping with the partial reversibility of valvular incompetence. The severity of MR was reduced, but it was not eliminated. Dilatation of left ventricular diastolic volume and chamber sphericalization are contributory to a misalignment of papillary muscles.^{32,33}

Finally, bioimpedance cardiography was used to serially monitor cardiac output and thoracic fluid content in each patient with DF, before and after clinical compensation was restored. Cardiac output measured by this noninvasive approach in patients with heart failure or following cardiac surgery correlates with invasive assessments using either thermodilution methodology or the principle of Adolph Fick.^{22–24,34,35} In the presence of TR, in which flotation catheter-based thermodilution assessment of cardiac output may not be reliable, bioimpedance

cardiographic monitoring of blood ejected into the aorta to derive systemic blood flow provides an alternative approach. In selected patients, it may eliminate the need for invasive monitoring by pulmonary artery catheter.²¹

To our knowledge, the combined use of bioimpedance cardiography and echocardiography (two-dimensional and Doppler) to monitor clinical and hemodynamic responses in patients with DF and accompanying MR and TR has not been reported before. Serial echocardiography monitors changes in valvular regurgitation, ejection fraction, and estimated pulmonary artery pressure, whereas bioimpedance cardiography provides information on cardiac output, systemic vascular resistance, and thoracic fluid output (indirect measure of pulmonary congestion and pleural effusion). This combination of noninvasive techniques can be used serially in the same patient to obtain objective, quantitative data and to guide management decisions.

We acknowledge several limitations to our study. First is the inclusion of only male patients. This reflects the gender predominance of our VAMC, where this study was conducted. It was not an intentional selection bias on the part of the investigators. We have no reason to suspect the appearance and importance of functional MR or TR or its attenuation by pharmacologic intervention would be any different in women with ischemic or nonischemic cardiomyopathy. The same would be true for the utility of the noninvasive technologies in monitoring parameters reported herein. Second, our study did not cover a more extended period of time in which the persistence of compensated failure could have been examined. Third, the medical regimen selected to restore compensated failure was not identical in each patient, but instead was individualized by the responsible physician. Finally, we did not directly validate the bioimpedance determination of cardiac output with thermodilution in each patient or in a separate group of patients. This, in part, was related to the presence of TR in our study population and the unreliability of thermodilution cardiac output in this setting. Numerous reports from skilled laboratories have validated this noninvasive methodology. Moreover, in our study, serial noninvasive measurements of cardiac output were carried out with each patient serving as his own control upon presentation with DF and within a week's time with appearance of compensated failure.

References

1. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973–1986. Evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990;150:769–73.
2. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1290–5.

3. Schiff GD, Fung S, Speroff T, et al. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med* 2003;114:625–30.
4. Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, et al. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003;145(2 Suppl):S18–25.
5. Silver MA, Pisano C. High incidence of elevated B-type natriuretic peptide levels and risk factors for heart failure in an unselected at-risk population (stage A): implications for heart failure screening programs. *Congest Heart Fail* 2003;9:127–32.
6. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689–97.
7. Weber KT, Burlew BS, Davis RC, et al. CHF: circulatory homeostasis gone awry. *Congest Heart Fail* 2002;8:37–48.
8. Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, et al. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:360–2.
9. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;144:524–29.
10. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538–43.
11. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, et al. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J* 1991;122(3 Pt 1):763–71.
12. Weber KT, Janicki JS, Campbell C, et al. Pathophysiology of acute and chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1987;60:3C–9C.
13. Lapu-Bula R, Robert A, Van Craeynest D, et al. Contribution of exercise-induced mitral regurgitation to exercise stroke volume and exercise capacity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2002;106:1342–8.
14. Keren G, Katz S, Gage J, et al. Effect of isometric exercise on cardiac performance and mitral regurgitation in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1989;118(5 Pt 1):973–9.
15. Keren G, Bier A, Strom JA, et al. Dynamics of mitral regurgitation during nitroglycerin therapy: a Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1986;112:517–25.
16. Yoran C, Yellin EL, Becker RM, et al. Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. *Am J Cardiol* 1979;43:773–7.
17. Stevenson LW, Bellil D, Grover-McKay M, et al. Effects of afterload reduction (diuretics and vasodilators) on left ventricular volume and mitral regurgitation in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:654–8.
18. Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS, et al. Sustained reduction in valvular regurgitation and atrial volumes with tailored vasodilator therapy in advanced congestive heart failure secondary to dilated (ischemic or idiopathic) cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991;67:259–63.
19. Weiland DS, Konstam MA, Salem DN, et al. Contribution of reduced mitral regurgitant volume to vasodilator effect in severe left ventricular failure secondary to coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;58:1046–50.
20. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, et al. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1819–24.
21. Silver MA, Cianci P, Brennan S, et al. Evaluation of impedance cardiography as an alternative to pulmonary artery catheterization in critically ill patients. *Congest Heart Fail* 2004;10(Suppl 2):17–21.
22. De Maria AN, Raisinghani A. Comparative overview of cardiac output measurement methods: has impedance cardiography come of age? *Congest Heart Fail* 2000;6:60–73.
23. Belardinelli R, Ciampani N, Costantini C, et al. Comparison of impedance cardiography with thermodilution and direct Fick methods for noninvasive measurement of stroke volume and cardiac output during incremental exercise in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;77:1293–301.
24. Greenberg BH, Hermann DD, Pranulis MF, et al. Reproducibility of impedance cardiography hemodynamic measures in clinically stable heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2000;6:74–80.
25. Peacock WI, Albert NM, Kies P, et al. Bioimpedance monitoring: better than chest x-ray for predicting abnormal pulmonary fluid? *Congest Heart Fail* 2000;6:86–9.
26. D'Cruz IA. Echocardiographic anatomy: understanding normal and abnormal echocardiograms. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1996.
27. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175–83.
28. Spain MG, Smith MD, Grayburn PA, et al. Quantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging: angiographic and hemodynamic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:585–90.
29. Evangelista-Masip A, Bruguera-Cortada J, Serrat-Ser-radell R, et al. Influence of mitral regurgitation on the response to captopril therapy for congestive heart failure caused by idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:373–6.
30. Keren G, Katz S, Strom J, et al. Dynamic mitral regurgitation. An important determinant of the hemodynamic response to load alterations and inotropic therapy in severe heart failure. *Circulation* 1989;80:306–13.
31. Keren G, Laniado S, Sonnenblick EH, et al. Dynamics of functional mitral regurgitation during dobutamine therapy in patients with severe congestive heart failure: a Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1989;118:748–54.
32. D'Cruz IA, Shroff SG, Janicki JS, et al. Differences in the shape of the normal, cardiomyopathic, and volume overloaded human left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:408–14.
33. Weber KT, Janicki JS. The heart as a muscle-pump system and the concept of heart failure. *Am Heart J* 1979;98:371–84.
34. Sageman WS, Riffenburgh RH, Spiess BD. Equivalence of bioimpedance and thermodilution in measuring cardiac index after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:8–14.
35. Van De Water JM, Miller TW, Vogel RL, et al. Impedance cardiography: the next vital sign technology? *Chest* 2003;123:2028–33.

Anexo 5 – Publicação derivada a partir do trabalho original.

IMAGE SECTION Section Editor: Ivan D'Cruz, M.D.

Functional Mitral Regurgitation in Decompensated Heart Failure: Combined Bio-Impedance and 2D Echocardiography Follow-Up Monitoring

Paulo C. Campos, M.D., and Ivan D'Cruz, M.D., F.R.C.P.

VA Medical Center and University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee

*(ECHOCARDIOGRAPHY, Volume 21, May 2004)**mitral regurgitation, congestive heart failure, impedance cardiography, follow-up CHF monitoring*

Address for correspondence and reprint requests: Ivan A. D'Cruz, M.D., Cardiology Section, VAMC, 1030 Jefferson Avenue, Memphis, TN 38104. Fax: (901) 577-7430.

It has long been known that functional mitral regurgitation (FMR) is a marker of severity and a predictor of poor prognosis in heart failure.^{1,2}

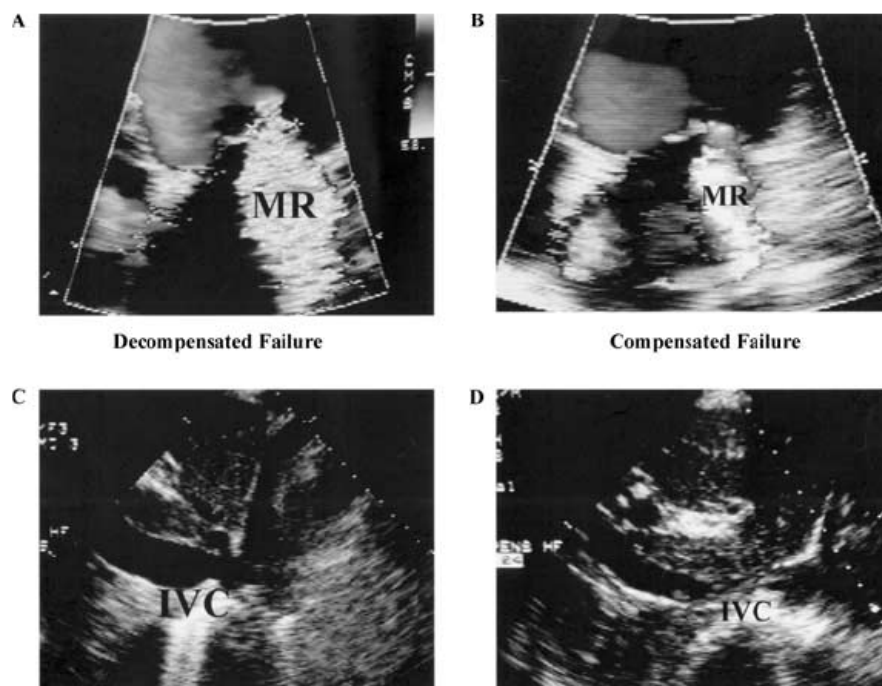


Figure 1. Echocardiographic assessment. A. 3 + MR in decompensated heart failure. B. 2 + MR in compensated heart failure. C. Plethoric and dilated IVC in decompensated heart failure. D. IVC in compensated heart failure shows decrease in caliber.

CAMPOS AND D'CRUZ

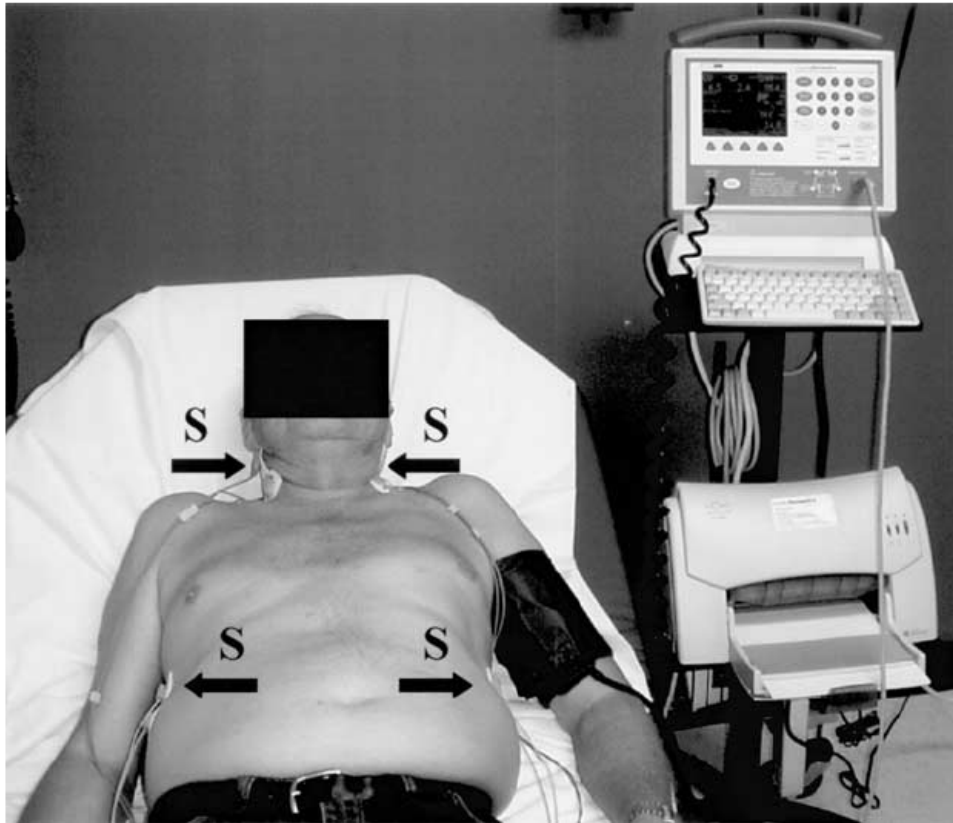


Figure 2. Impedance cardiography (ICG). Four sensors (S) are attached to the patient, one on either side of his neck and one each on either side on the mid-axillary line at the level of the xiphisternum. The ICG equipment, at the patient's left, includes a monitor with keyboard above, and a printer below.

We present quantitative data obtained by a new combined approach of noninvasive assessment by bio-impedance and 2D echocardiography in the management of a representative patient.

The patient was a 59-year-old man who presented with progressive increasing exertional dyspnea, orthopnea, and increasing frequency of paroxysmal nocturnal dyspnea over a 2-month period. On admission he was in decompensated NYHA Class IV congestive heart failure. His jugular venous pressure was elevated. His lung exam revealed bilateral rales up to 2/3 of lung fields. Cardiac auscultation revealed fourth and third heart sounds and a soft 2/6 systolic murmur at the apex with radiation to the axilla. Hepatomegaly and bilateral leg edema were noted. The chest X ray showed pulmonary edema and cardiomegaly. Echocardiography (Fig. 1) demonstrated 4-chamber dilatation, mitral regurgitation (MR) (grade 3+ out of 4), tricuspid regurgitation (TR) (grade 2+),

global diffuse hypokinesis with left ventricular ejection fraction estimated to be about 20%–25%. Bio-impedance cardiography (ICG—BioZ.com, Cardiodynamics, International Corporation, San Diego, CA) was performed (Fig. 2), which provided the data shown in Table I. He was placed on intensive intravenous inotropic, vasodilator, and diuretic therapy with gradual clinical improvement. Subsequent cardiac catheterization revealed normal coronaries and dilated cardiomyopathy.

On hospital day 6 repeat 2D echocardiogram (Table I) showed reduction in right and left atrial dimensions, and reduction in the severity of MR and TR by color flow Doppler, as well as by quantitative assessment of regurgitant volume and regurgitant fraction. The left ventricular ejection fraction improved slightly. The patient was placed on vasodilators and diuretics and eventually discharged from the hospital with marked reduction in symptoms. Later

MONITORING CHF WITH ECHO BIO-IMPEDANCE

TABLE I
Noninvasive Assessment by Impedance Cardiography (ICG) and 2D Doppler Echocardiography

Variables	Decompensated Heart Failure	Compensated Heart Failure
Body weight (lbs)	157	149
Blood pressure (mmHg)	125/93 (104)	118/74 (89)
Heart rate (bpm)	101	72
Cardiac output (L/min)	2.8	5.2
Cardiac index L/min per m ²	1.6	2.7
Systemic vascular resistance (dynes. s. cm ⁵)	2,423	1,188
Thoracic fluid content (Kohms), ICG	37.2	30.1
MR regurgitant volume (cc)	95	41
MR regurgitant fraction (%)	67	32
MR-ERO (cm ²)	0.81	0.34
TR velocity (m/s)	3.2	2.6
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	58	33
Left atrial area (cm ²)	30.2	24.1
Left ventricular ejection fraction (%)	19	24

follow-up revealed the patient to be in stable compensated NYHA Class II.

Comment

Bio-impedance relies on the proportional change in the conduction of alternating current applied across the thorax as a function of blood volume in the heart and great vessels. Disposable sensors transmit a small electrical signal through the thorax. Impedance (resistance) to the electrical signal is measured and displayed as the ICG waveform. As volume and velocity of blood in the aorta change with each heart-

beat, digital technology processes the changes in impedance providing hemodynamic parameters, including heart rate, stroke volume, cardiac output, cardiac index, systemic vascular resistance, and indices of contractility and fluid status.³⁻⁵

In this example, we show a combined approach by bio-impedance and 2D echocardiography demonstrating clinical, hemodynamic, and echocardiographic improvement in a patient with functional valvular incompetence presenting with advanced and decompensated HF.

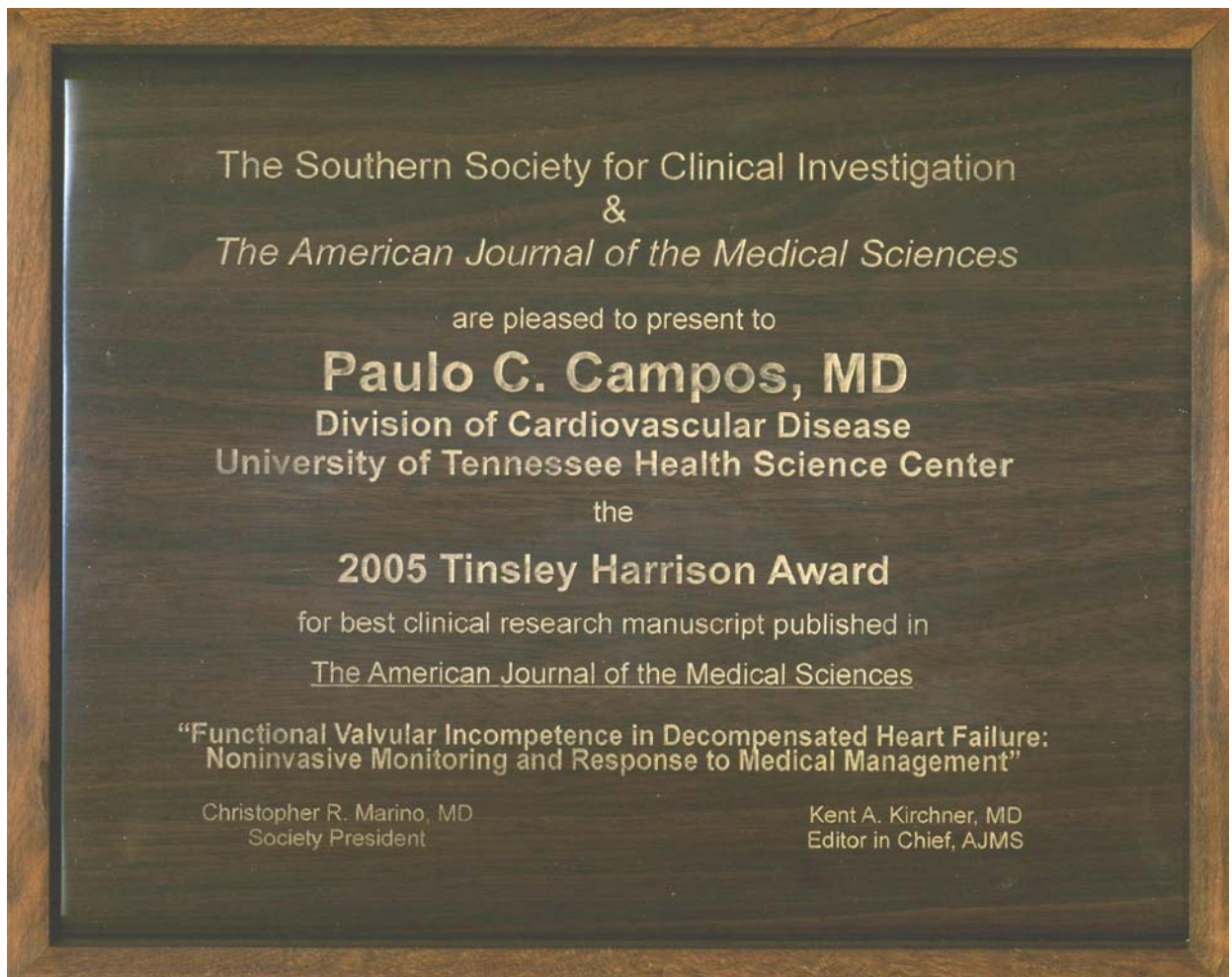
While serial echocardiography monitors changes in MR, ejection fraction, and TR velocity (reflecting pulmonary artery peak systolic pressure), bio-impedance provides data on cardiac output, cardiac index, SVR, thoracic fluid content (reflecting pulmonary congestion). A combination of echocardiography and bio-impedance thus gives more detailed objective noninvasive information of the patient's response to heart failure therapy than had been previously possible.

Acknowledgments: We are indebted to the Memphis VA Medical Center for the use of the clinical and imaging data.

References

1. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, et al: Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: Decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J* 1991;122:763-771.
2. Conti JB, Mills RM Jr: Mitral regurgitation and death while awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;71:617-618.
3. Rosenberg P, Yancy CW: Noninvasive assessment of hemodynamics: An emphasis on bio-impedance cardiography. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:151-155.
4. Ventura HO, Pranulis MF, Young C, et al: Impedance cardiography: A bridge between research and clinical practice in the treatment of heart failure. *Congest Heart Fail* 2000;6:94-102.
5. Drazner MH, Thompson B, Roseberg PB, et al: Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:993-995.

Anexo 6 – Certificado de premiação como **“Recipient of the 2005 Tinsley Harrison Award”** conferido pela Southern Society for Clinical Investigation, em março 03-05, 2006 Atlanta, GA, EUA, pelo trabalho “Functional valvular incompetence in decompensated heart failure: noninvasive monitoring and response to medical management” Am J Med Sci. 2005 May;329(5):217-21. PMID: 15894862 [PubMed - indexed for MEDLINE]



7 REFERÊNCIAS

1. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973-1986. Evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990;150:769-73.
 2. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shah AS, McNamara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1290-5.
 3. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, e colaboradores. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol*.2009;93(3 supl.3):1-65
 4. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S. I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada, *Arq Bras Cardiol* Vol 85, 2005 Supl III.
 5. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007 Feb: 69-171.
 6. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and Monitoring of Patients with Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96 [suppl]:32G-40G.
 7. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med* 2003;114:625-30.
 8. Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003;145(2):S18-25.
 9. Silver MA, Pisano C. High incidence of elevated B-type natriuretic peptide levels and risk factors for heart failure in an unselected at-risk population (stage A): implications for heart failure screening programs. *Congest Heart Fail* 2003; 9:127-32.
 10. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689-97.
 11. Weber KT, Burlew BS, Davis RC, Newman KP, D'Cruz IA, Hawkins RG, Wall BM, Parker RB. CHF: circulatory homeostasis gone awry. *Congest Heart Fail* 2002;8:37-48.
 12. Gheorghiade M, Mebazaa A. Introduction to Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6A).
-

13. De Luca L, Fonarow GC, Adams KF Jr, Mebazaa A, Tavazzi L, Swedberg K, Gheorghide M. Heart Fail Rev 2007 Jun;12(2):97-104.
 14. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol. 2000 Mar 1; 35(3):569-82.
 15. Tiyyagura SR, Pinney SP. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present and future. Mt Sinai J Med 2006 Oct;73(6):840-51.
 16. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. NEJM. 2003;348(20): 2007-18
 17. Ennezat PV, Marechaux S, Asseman P, Lejemtel TH, Van Belle E, Bauters C, De Groote P. Functional mitral regurgitation and chronic heart failure. Minerva Cardioangiology. 2006 Dec;54(6):725-33.
 18. Zoghbi, WA, Enriquez-Sarano, M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography J Am Soc Echocardiogr 2003;16:777.
 19. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (ACC/AHA/ASE committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). JACC 2003; 42(5):954-70.
 20. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol. 2006 Aug 1;48(3):e1-148
 21. Pomerantzeff PM, Barbosa GV. Diretriz para a Conduta nos Pacientes com Doenças das Valvas Cardíacas. 2004 Mar;82 Supl 5:22-33.
 22. Guimarães JI, Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J. Diretriz para Indicações e Utilização da Ecocardiografia na Prática Clínica Arq. Bras. Cardiol Vol 82, 2004 Supl II.
 23. Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghide M. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. Am J Cardiol 2003;91:360-2.
 24. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J 2002;144:524-9.
-

-
25. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538-43.
 26. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, Costacurta GA, Parry WR Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J* 1991;122(3 Pt 1):763-71.
 27. Weber KT, Janicki JS, Campbell C, Replogle R. Pathophysiology of acute and chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1987; 60:3C-9C.
 28. Lapu-Bula R, Robert A, Van Craeynest D, D'Hondt AM, Gerber BL, Pasquet A, Melin JA, et al. Contribution of exercise-induced mitral regurgitation to exercise stroke volume and exercise capacity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2002;106:1342-8.
 29. Keren G, Katz S, Gage J, Strom J, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Effect of isometric exercise on cardiac performance and mitral regurgitation in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1989;118(5 Pt 1):973-9.
 30. Buffolo E, Paula IA, Palma H, Branco JN. A new surgical approach for treating dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation. *Arq Bras Cardiol* 2000 Feb;74(2):129-40.
 31. Buffolo E, de Paula IM, Aguiar LF, Branco JN. End-stage cardiomyopathy and secondary mitral insufficiency surgical alternative with prosthesis implant and left ventricular remodeling. *J Card Surg.* 2003;18(3):201-5.
 32. Pino PG, Galati A, Terranova A. Functional mitral regurgitation in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006 Jul;7(7):514-23.
 33. Ennezat PV, Gal B, Kouakam C, Marquie C, LeTourneau T, Klug D, Lacroix D, Logeart D, Cohen-Solal A, Denetiere S, Van Belle E, Deklunder G, Asseman P, de Groote P, Kacet S, LeJemtel TH.. Cardiac resynchronization therapy reduces functional mitral regurgitation during dynamic exercise in patients with chronic heart failure: an acute echocardiographic study. *Heart* 2006 Aug;92(8):1091-5.
 34. Madaric J, Vanderheyden M, Van Laethem C, Verhamme K, Feys A, Goethals M, Verstreken S, Geelen P, Penicka M, De Bruyne B, Bartunek J. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodeling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J* 2007 Sep;28(17):2134-41.
 35. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(3):405-409
-

-
36. Raman SV, Sparks EA, Boudoulas H, Wooley CF. Tricuspid Valve Disease: Tricuspid Valve Complex Perspective. *Curr Probl Cardiol* 2002;27(3):100-40.
 37. Keren G, Bier A, Strom JA, Laniado S, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Dynamics of mitral regurgitation during nitroglycerin therapy: a Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1986;112:517-25.
 38. Yoran C, Yellin EL, Becker RM, et al. Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. *Am J Cardiol* 1979;43:773-7.
 39. Stevenson LW, Bellil D, Grover-McKay M, Brunken RC, Schwaiger M, Tillisch JH, Schelbert HR. Effects of afterload reduction (diuretics and vasodilators) on left ventricular volume and mitral regurgitation in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:654-8.
 40. Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS, Moriguchi JD, Woo M. Acute reduction of atrial overload during vasodilator and diuretic therapy in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1990 May 15;65(18):1209-12.
 41. Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS, Moriguchi JD, Walden J, Woo M. Sustained reduction in valvular regurgitation and atrial volumes with tailored vasodilator therapy in advanced congestive heart failure secondary to dilated (ischemic or idiopathic) cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991;67:259-63.
 42. Weiland DS, Konstam MA, Salem DN, Martin TT, Cohen SR, Zile MR, Das D. Contribution of reduced mitral regurgitant volume to vasodilator effect in severe left ventricular failure secondary to coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;58:1046-50.
 43. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1819-24.
 44. Silver MA, Cianci P, Brennan S, Longeran-Thomas H, Ahmad F. Evaluation of impedance cardiography as an alternative to pulmonary artery catheterization in critically ill patients. *Congest Heart Fail* 2004; 10(2):17-21.
 45. De Maria AN, Raisinghani A. Comparative overview of cardiac output measurement methods: has impedance cardiography come of age? *Congest Heart Fail* 2000;6:60-73.
 46. Belardinelli R, Ciampani N, Costantini C, Blandini A, Purcaro A. Comparison of impedance cardiography with thermodilution and direct Fick methods for noninvasive measurement of stroke volume and cardiac output during incremental exercise in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77:1293-301.
-

47. Greenberg BH, Hermann DD, Pranulis MF, Lazio L, Cloutier D. Reproducibility of impedance cardiography hemodynamic measures in clinically stable heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2000;6:74-80.
 48. Peacock WF IV, Albert NM, Kies P, White RD, Emerman CL. Bioimpedance monitoring: better than chest x-ray for predicting abnormal pulmonary fluid? *Congest Heart Fail* 2000; 6:86-9.
 49. Anju Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and Monitoring of Patients with Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96[suppl]:32G-40G.
 50. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Cohen AJ, Miller H, Goor D, Vered Z. Accurate, noninvasive continuous monitoring of cardiac output by whole-body electrical bioimpedance. *Chest* 2004;125:1431-40.
 51. Mathews L, Singh KRK. Cardiac Output Monitoring. *Ann Card Anaesth.* 2008 Jan-Jun;11(1):56-68).
 52. Sageman WS, Riffenburgh RH, Spiess BD. Equivalence of Bioimpedance and Thermodilution in Measuring Cardiac Index After Cardiac Surgery *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002; 16(1):8-14.
 53. Van De Water JM, Miller TW, Vogel RL, Mount BE, Dalton ML. Impedance Cardiography: The Next Vital Sign Technology? *Chest* 2003;123(6):2028-33.
 54. Albert N, Hail M, Li J, Young JB. Equivalence of the Bioimpedance and Thermodilution Methods in Measuring Cardiac Output in Hospitalized Patients with Advanced, Decompensated Chronic Heart Failure *Am J Crit Care.* 2004;13(6):469-79.
 55. Yung GL, Fletcher CC, Fedullo PF, Johnson FW, Kinninger K, Knowlton KU, Channick RN. Noninvasive Cardiac Index Using Bioimpedance in Comparison to Direct Fick and Thermodilution Methods in Patients with Pulmonary Hypertension. *Chest.* 1999;116(4):281S.
 56. Drazner M, Thompson B, Rosenberg P, Kaiser P, Boehrer J, Baldwin B, Dries D, Yancy C. Comparison of Impedance Cardiography with Invasive Hemodynamic Measurements in Patients with Heart Failure Secondary to Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.*2002;89(8):993-5.
 57. Ziegler D, Grotti L, Krucke G. Comparison of Cardiac Output Measurements by TEB vs. Intermittent Bolus Thermodilution in Mechanical Ventilated Patients. *Chest.* 1999; 116(4):281S.
 58. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med.*1966;37:1208-12.
-

-
59. Mattar JA, Baruzzi AC, Diament D, Szynkier RT, de Felipe J Jr, da Luz PL, Auler JO Jr, Lage S, Pileggi F, Jatene A. A clinical comparison between cardiac output measured by thermodilution versus noninvasive thoracic electrical bioimpedance. *Acute Care* 1986; 12(1):58-60.
 60. Mattar JA. Comparison between methods of thoracic bioimpedance and thermodilution for determining cardiac output in heart disease patients. *Arq Bras Cardiol.* 1988 Mar;50(3):213-6.
 61. Mattar JA, Shoemaker WC, Diament D, Lomar A, Lopes AC, De Freitas E, Stella FP, Factore LA. Systolic and Diastolic time intervals in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 1991 Nov;19(11):1382-6.
 62. Mattar JA. Application of total body bioimpedance to the critically ill patient. Brazilian Group for Bioimpedance Study. *New Horiz. Brazilian Group for Bioimpedance Study, Sao Paulo, Brazil.* 1996 Nov;4(4):493-503.
 63. Summers RL, Shoemaker W, Peacock WF, Ander DS, Coleman TG. Bench to bedside: electrophysiologic and clinical principles of noninvasive hemodynamic monitoring using impedance cardiography. *Acad Emerg Med.* 2003; 10:669-80.
 64. Summers RL. Emerging Diagnostics Impedance Cardiography in the Assessment and Management of Acute Heart Failure *Crit Pathw Cardiol.* 2005 Sep;4(3):134-9.
 65. Yancy C, Abraham W. Noninvasive hemodynamic monitoring in heart failure: utilization of impedance cardiography.. *Congest Heart Fail.* 2003;9(5):241-50.
 66. Strobeck JE, Silver MA. Beyond the Four Quadrants: The Critical and Emerging Role of Impedance Cardiography in Heart Failure. 2004;10(2) Suppl 2:1-7).
 67. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* 2005 Oct 5; 294(13):1625-33.
 68. Springfield CL, Sebat F, Johnson D, Lenge S, Sebat C Utility of Impedance Cardiography to Determine Cardiac vs. Noncardiac Cause of Dyspnea in the Emergency Department. *Congest Heart Fail* 2004;10:(2)14-16.
 69. D'Cruz IA. Echocardiographic anatomy: understanding normal and abnormal echocardiograms. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1996.
 70. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, Gatewood RP Jr Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175-83.
-

-
71. Spain MG, Smith MD, Grayburn PA, Harlamert EA, DeMaria AN. Quantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging: angiographic and hemodynamic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:585-90.
 72. Evangelista-Masip A, Bruguera-Cortada J, Serrat-Serradell R, Robles-Castro A, Galve-Basilio E, Aljarde-Guimera M, Soler-Soler J. Influence of mitral regurgitation on the response to captopril therapy for congestive heart failure caused by idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:373-6.
 73. Keren G, Katz S, Strom J, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Dynamic mitral regurgitation. An important determinant of the hemodynamic response to load alterations and inotropic therapy in severe heart failure. *Circulation* 1989;80:306-13.
 74. Keren G, Laniado S, Sonnenblick EH, Lejemtel TH. Dynamics of functional mitral regurgitation during dobutamine therapy in patients with severe congestive heart failure: a Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1989;118:748-54.
 75. D'Cruz IA, Shroff SG, Janicki JS, Jain A, Reddy HK, Lakier JB. Differences in the shape of the normal, cardiomyopathic, and volume overloaded human left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2: 408-14.
 76. Weber KT, Janicki JS. The heart as a muscle-pump system and the concept of heart failure. *Am Heart J* 1979;98:371-84.
 77. Packer M, Abraham WT, Mehra MR, Yancy CW, Lawless CE, Mitchell JE, et al. Prospective Evaluation and Identification of Cardiac Decompensation by ICG Test (PREDICT) Study Investigators and Coordinators. Utility of impedance cardiography for the identification of short-term risk of clinical decompensation in stable patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2245-52 Epub 2006 May 15.
 78. Cotter G, Cotter OM, Kaluski E. Hemodynamic monitoring in acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36[Suppl.]:S40-S43)
 79. CardioDynamics Commences Landmark PREVENT-HF Trial Designed By Leading Heart Failure Specialists. CardioDynamics (website <http://www.cdic.com/>)
 80. Treister N, Wagner K, Jansen PR. Reproducibility of Impedance Cardiography Parameters in Outpatients with Clinically Stable Coronary Artery Disease. *Am J Hypertens* 2005;18(2):44S-50S.
 81. Peacock WF, Summers RL, Vogel J, Emerman CE. Impact of Impedance Cardiography on Diagnosis and Therapy of Emergent Dyspnea: The ED-IMPACT Trial *Academic Emergency Medicine*. 2006;13:365-371.
 82. Han J, Lindsell C, Tsurov B, Storrow A. The Clinical Utility of Impedance Cardiography in Diagnosing Congest Heart Failure in Dyspneic Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med*. 2002;9(5):439-440.
-

83. Lo H, Liao S, Ng C, Kuan J, Chen J, Chiu T. Utility of Impedance Cardiography for Dyspneic Patients in the ED AmJ of Emerg Med. 2007;25:437-41.
 84. Smith R, Levy P, Ferrario C. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. Hypertension. 2006;47:769-75.
 85. Ferrario C, Smith R; for the CONTROL Trial Investigators. Cost-Effectiveness of Impedance Cardiography Testing in Uncontrolled Hypertension. Am Heart Hosp J. 2006;4:279-89.
 86. Tse H, Yu C, Park E, Lau C. Impedance Cardiography for Atrioventricular Interval Optimization During Permanent Left Ventricular Pacing. PACE. 2003;26(Pt. II):189-91.
 87. Santos JF, Parreira L, Madeira J, Fonseca N, Soares LN, Ines L. Noninvasive Hemodynamic Monitorization for AV Interval Optimization in Patients with Ventricular Resynchronization Therapy. Rev Port Cardiol. 2003;(9):1091-8.
 88. Albert N. Bioimpedance Cardiography Measurements of Cardiac Output and Other Measurements. Crit Care Clin No Am 2006;18:195-202.
 89. Tsadok S. The Historical Evolution of Bioimpedance. AACN Clinical Issues. 1999;10(3):371-384.
 90. Osypka MJ, Bernstein DP. Electrophysiologic Principles and Theory of Stroke Volume Determination by Thoracic Electrical Bioimpedance. AACN Clinical Issues. 1999;10(3):385-399.
 91. Campos, Paulo; D´Cruz, Ivan. Functional Mitral Regurgitation in Decompensated Heart Failure: Combined Bio-Impedance and 2D Echocardiography Follow-Up Monitoring. Echocardiography. 21(4):337-339, May 2004.
-

Abstract

Objective: We hypothesized that functional mitral and tricuspid valvular incompetence (MR and TR, respectively) are reversible causes of reduced cardiac output in decompensated heart failure (DF) that accompanies systolic dysfunction in ischemic or nonischemic cardiomyopathy. **Background:** DF, defined as signs and symptoms of heart failure at rest, is rooted in a salt-avid state transduced by neurohormonal activation secondary to impaired renal perfusion. Functional MR and TR are reversible causes of reduced systemic blood flow. Their impact on cardiac output, thoracic fluid content, cardiac chamber dimensions, and valvular apparatus function can be monitored noninvasively, before and after optimized medical management. **Methods:** Fourteen male subjects (66 ± 8 years old) with reduced ejection fraction ($24 \pm 5\%$) secondary to ischemic (71%) or nonischemic (29%) cardiomyopathy, who developed DF with clinical evidence of mitral (MR) and tricuspid (TR) valvular incompetence, were each assessed by bioimpedance and echocardiography before and 1 week after optimized medical management restored compensated failure. **Results:** Pharmacologic elimination of DF was accompanied by a reduction in body weight ($p < 0.01$). Hemodynamic improvements included a rise in cardiac index (2.1 to 2.6 L/min/m²; $p < 0.01$) and a reduction in predicted pulmonary artery systolic pressure (58 to 35 mm Hg; $p < 0.001$), thoracic fluid content (39 to 32 kOhm; $p < 0.001$), and systemic vascular resistance (1633 to 1209 dynes/sec/cm⁵; $p < 0.001$). Improvements in functional MR and TR included reductions in left and right atrial areas (27 to 24 cm and 26 to 23 cm², respectively; $p < 0.001$), color-flow grading of MR and TR severity ($p < 0.01$), mitral regurgitant volume (105 to 65 mL; $p < 0.001$), and effective MR orifice size (0.8 to 0.6 cm²; $p < 0.01$). **Conclusions:** In DF, functional MR and TR contribute to reduced cardiac output, increased thoracic fluid content, and systemic vascular resistance, together with enlarged atria and valvular orifice size, which can be improved by medical management. Bioimpedance and echocardiography provide for serial noninvasive assessments of hemodynamic status and valvular function in such cases.

Key Indexing Terms: Decompensated heart failure; Functional valvular incompetence; Bioimpedance cardiography; Echocardiography.

Apêndice

Regurgitação Valvular Funcional em Insuficiência Cardíaca Congestiva Descompensada: Monitorização Não-Invasiva e resposta à Terapêutica Clínica.

PAULO CÉSAR G. D. CAMPOS, MD; Ivan A.D´Cruz, MD; Lillie S. Johnson, RN; Amit Malhotra, MD; Kodangudi B. Ramanathan, MD; Karl T. Weber, MD e Antonio Carlos C. Carvalho, MD

Observações pertinentes:

- 1) Trabalho apresentado na Southern Regional Meeting for the Southern Society for Clinical Investigation in 2004, in New Orleans, LA, EUA.
- 2) Trabalho publicado em Maio de 2005 no The American Journal of Medical Sciences sob o título: “Functional valvular incompetence in decompensated heart failure: noninvasive monitoring and response to medical management” Am J Med Sci. 2005 May;329(5):217-21. PMID: 15894862 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 3) Trabalho premiado com TINSLEY HARRISON AWARD em 4 de Março de 2006 na reunião anual da Southern Regional Meeting for The Southern Society for Clinical Investigation em Atlanta, GA, EUA.



2006 Tinsley Harrison Award Winner – Dr. Paulo Campos (University of Tennessee Health Science Center) received award from Dr. Kent Kirchner (Past Editor, American Journal of the Medical Sciences) <http://www.ssciweb.org/awards.php>

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)