

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**REVELANDO E ESTRATIFICANDO A DISFUNÇÃO DIASTÓLICA EM PACIENTES
EM HEMODIÁLISE: PAPEL DO AUMENTO DA PRÉ-CARGA POR ELEVAÇÃO DOS
MEMBROS INFERIORES NA AVALIAÇÃO POR DOPPLER TISSULAR**

VALÉRIA CENTENO DE FREITAS

Professor Orientador: Dr. Marco Antônio Rodrigues Torres

Porto Alegre

2004

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**REVELANDO E ESTRATIFICANDO A DISFUNÇÃO DIASTÓLICA EM PACIENTES
COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: PAPEL DO
AUMENTO DA PRÉ-CARGA POR ELEVAÇÃO DOS MEMBROS INFERIORES NA
AVALIAÇÃO POR DOPPLER PULSADO TISSULAR**

VALÉRIA CENTENO DE FREITAS

*Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares como requisito
para obtenção do título de Mestre em Cardiologia*

Professor Orientador: Dr. Marco Antônio Rodrigues Torres

Porto Alegre

2004

**Esta dissertação é dedicada a meus pais
Flávio e Léa (*in memoriam*), pelo amor e exemplo.**

AGRADECIMENTOS

À minha filha Bárbara, pelo amor, carinho, compreensão e inestimável ajuda.

Ao Prof. Marco Antônio Rodrigues Torres, orientador exemplar, motivador constante, entusiasta do incentivo à pesquisa e, acima de tudo, uma grande pessoa e um grande amigo.

Ao Prof. Flávio Dani Fuchs, Chefe da Unidade de Métodos Não Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Às funcionárias da Unidade de Métodos Não Invasivos: Vera Regina Mariante Alves, Sandra Teresinha Nunes da Silva, Cleusa Siqueira dos Santos, Ana Elenice Ribeiro, Dóris Beatriz Germano, Madalena Schnorr, Regina Kuhmmer, Rosemeri Kuhmmer Lazzaretti, Simone Bolonger da Cruz Morales e Vera Lucia Blume, de quem recebi sempre pronta e generosa Colaboração.

Aos colegas da Unidade de Métodos Não Invasivo, pela compreensão.

Aos professores, médicos e funcionários do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

À secretária do Curso de Pós-Graduação, Sirlei Ferreira Reis, uma pessoa de convívio estimulante.

À Profa. Nadine Clausell, coordenadora eficiente e dedicada do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

A Ceres Oliveira, pela análise estatística dos dados.

SUMÁRIO

Parte 1	Pág
Dedicatória	2
Agradecimentos	3
1. Embasamento Teórico	6
2. Racionalização do Estudo	14
3. Referências	14
Parte 2	
Artigo em Português	18
Artigo em Inglês	35
Anexo I	
Termo de consentimento informado	50

EMBASAMENTO TEÓRICO

Insuficiência cardíaca diastólica

A importância da insuficiência cardíaca (IC) decorre da frequência com a qual esta condição é encontrada e de seu valor prognóstico. Nos países desenvolvidos, a prevalência da IC é estimada ao redor de 0,3 a 2%, com um aumento para 3 a 13% nos indivíduos acima dos 65 anos (1). Uma vez que a doença se desenvolve, a mortalidade em seis anos aproxima-se de 80% em homens e 65% em mulheres (2). A IC é a principal causa de morbidade e mortalidade cardíacas em pacientes com doença cardiovascular (DCV). Após relatos esporádicos nas décadas de 70 e 80, estudos demonstraram, consistentemente, que uma proporção substancial de adultos, e principalmente os idosos, tinham IC com função sistólica normal ou quase normal (1). Aproximadamente 35 a 40% dos homens e 65 a 75% das mulheres com IC podem ter fração de ejeção (FE) ventricular esquerda preservada, \geq a 50% (3). Sabe-se igualmente que a DCV pode resultar em disfunções sistólica e diastólica dos ventrículos (4). Dados epidemiológicos revelam que a prevalência de insuficiência ventricular esquerda com FE normal, insuficiência cardíaca diastólica (ICD), aproxima-se de algo em torno de 30 a 40%, afetando predominantemente idosos, obesos e mulheres, sendo a hipertensão arterial sistêmica a etiologia mais frequente, seguida de outros processos patológicos como a doença arterial coronariana, diabetes mérito, estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica e miocardiopatias infiltrativas (2,5,6,7). A complacência ventricular esquerda diminuída, com disfunção diastólica associada, também ocorre como parte do processo fisiológico de envelhecimento (2).

A ICD, resultante da disfunção diastólica ventricular esquerda, usualmente precede a disfunção sistólica, sendo o relaxamento anormal observado como seu estágio mais precoce (8). As alterações manifestadas na disfunção diastólica pelo relaxamento inadequado podem ou não deteriorar o enchimento ventricular esquerdo durante o exercício, porém não em repouso. Esta

fase pode permanecer assintomática por vários anos. Na medida em que a doença progride, a disfunção diastólica pode levar à elevada pressão de enchimento em repouso. Nesta fase as alterações hemodinâmicas podem manifestar-se com elevação das pressões diastólica final de ventrículo esquerdo (VE), atrial esquerda e capilar pulmonar (9).

A função diastólica é um processo complexo envolvendo numerosos componentes que incluem o enchimento ventricular esquerdo, a sucção diastólica, as forças visco-elásticas do miocárdio, a restrição pericárdica, a interação ventricular e a contribuição atrial (10). Os dois principais determinantes do enchimento ventricular são o relaxamento e a complacência desta câmara. A disfunção do enchimento diastólico do VE relaciona-se a anormalidades do relaxamento miocárdico ativo e às propriedades elásticas passivas do mesmo, que podem ocorrer resultantes de hipertrofia, isquemia miocárdica, redução do tônus adrenérgico ou a aumento no tecido conectivo do miocárdio. A piora no relaxamento eleva a tensão miocárdica na diástole e a diminuída complacência determinada pela redução das propriedades elásticas, acabam por elevar as pressões venosas pulmonares. Na ICD, a congestão venosa e a redução do débito cardíaco ocorrem como resultado de alteração no enchimento ventricular energia dependente ou devido à redução da complacência do VE (6). É importante ainda ressaltar a atuação de fatores adjuvantes na diástole, como a carga volêmica total, a pré-carga e a função de contração-complacência atrial esquerda (11).

Durante o relaxamento isovolumétrico ativo e o enchimento precoce ventricular esquerdo, a queda continuada da pressão intraventricular cria um efeito de sucção que reforça o enchimento diastólico. Assim, uma piora no relaxamento do VE resulta em incapacidade de aumentar o volume diastólico final quando necessário (como por exemplo, numa taquicardia), resultando daí uma redução do débito cardíaco. Por outro lado, o prolongamento do tônus miocárdico diastólico determina uma elevação na pressão diastólica do VE e um aumento na relação pressão-volume desta câmara, principalmente durante o exercício (12).

Várias técnicas não-invasivas podem ser úteis para o diagnóstico de disfunção diastólica, porém o cateterismo cardíaco que permite medidas simultâneas de pressão e volume continua sendo o padrão ouro para avaliação da função diastólica do VE. O parâmetro mais comumente utilizado por este método para avaliar o relaxamento ventricular é a constante de tempo de relaxamento (Tau), a qual descreve a velocidade de queda da pressão do VE durante o relaxamento isovolumétrico e cujo valor médio normal aproxima-se de 50 ms. A medida da curva de variação pressão-volume reflete alterações da complacência ventricular esquerda (13).

O ecocardiograma na avaliação da função diastólica ventricular esquerda

Nas duas últimas décadas, o ecocardiograma por Doppler pulsado emergiu como a principal ferramenta clínica não-invasiva para avaliação da função diastólica ventricular esquerda. O ecocardiograma não apenas fornece informações anatômicas e funcionais, como também é um método diagnóstico seguro, relativamente barato e amplamente disponível. Os índices obtidos pelo ecocardiograma por Doppler têm sido usados não apenas para propósitos diagnósticos, mas também para estabelecer prognóstico e avaliar o efeito de intervenções terapêuticas (14).

A técnica do Doppler pulsado transmitral (DPM) para análise do enchimento ventricular esquerdo vem possibilitando o estudo da diástole e a obtenção de informações que permitiram uma padronização, dentro de variáveis aceitáveis, do que é diástole normal e alterada pelo ecocardiograma. Baseando-se no fato de que o maior determinante do enchimento ventricular esquerdo é o gradiente pressórico entre o átrio esquerdo (AE) e o próprio VE, constatou-se que este gradiente é dependente da pressão negativa de sucção criada pelo relaxamento ventricular ativo e da pressão de AE. O diferencial pressórico durante a diástole tardia é dado pelo aumento da pressão atrial gerada por sua contração e a pressão ventricular passiva. Alterações nestes fatores modificam o padrão de enchimento ventricular (6).

O DPM é obtido colocando-se a amostra-volume do Doppler pulsado entre as extremidades dos folhetos mitrais. Utilizando-se a apresentação gráfica do Doppler pulsado espectral obtém-se reconhecimento de padrões diastólicos, levando em consideração o enchimento ventricular precoce, que determina a formação de uma onda chamada E, juntamente com o enchimento tardio que determina a onda A. Variáveis importantes são: o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), que vai do fechamento da válvula aórtica e início do relaxamento ativo até o início do enchimento rápido ventricular esquerdo; a velocidade pico da onda E, definida como a onda do enchimento ventricular precoce; o tempo de desaceleração da onda E (TDE), que corresponde ao tempo de queda da velocidade da onda E, dependente do aumento da pressão no VE, período entre o pico e o final da onda E; a velocidade pico da onda A, definida como a onda do enchimento diastólico final do VE, dependente da complacência ventricular esquerda e do volume atrial esquerdo, bem como da contratilidade atrial e, finalmente, a relação E/A, que nos fornece informações adicionais importantes, como os padrões de função diastólica.

Se aceita atualmente que o DPM pode reconhecer o padrão de função diastólica normal, comumente observado em jovens saudáveis, onde o enchimento precoce é dominante, com uma relação $E/A > 1$ e um TDE e um TRIV normais. Por outro lado, a disfunção diastólica pode ser categorizada em quatro estágios ou graus: I (relaxamento anormal), manifestado por um pico menor de velocidade de enchimento precoce, logo com uma relação $E/A < 1$ e um prolongamento do TDE e do TRIV; II (pseudonormal), apresentando uma relação $E/A > 1$, a exemplo do padrão normal, um encurtamento do TDE e do TRIV, igualmente aproximando-se da normalidade, alterações resultantes de um decréscimo da complacência ventricular esquerda, com aumento da pressão em AE para compensar o déficit de relaxamento e que representa uma progressão da disfunção diastólica; III e IV (padrão restritivo), em que a velocidade de enchimento diastólico está aumentada, resultando em uma relação $E/A > 2$ e num encurtamento dos TDE e TRIV, reversível (III) ou fixo (IV), dependendo de sua resposta à manobra de

Valsalva para redução da pré-carga. Em acordo com estas informações, cada incremento no grau de disfunção diastólica carrega um aumento associado na morbidade e mortalidade cardiovasculares e correlaciona-se com o prognóstico clínico (4).

A análise qualitativa diastólica de relaxamento alterado, pseudonormal ou restritivo pode ser afetada por graus diferentes de compensação da pré-carga, o que determina a necessidade de outros recursos ecocardiográficos que auxiliem nesta definição. Um deles é a avaliação do fluxo das veias pulmonares, através do Doppler pulsado. Em muitos casos, porém, é difícil a obtenção de imagens destas estruturas pelo ecocardiograma transtorácico. Em decorrência, novos recursos têm sido desenvolvidos e testados com boa confiabilidade. Dentre eles, o Doppler pulsado tissular (DPT), que é uma modalidade capaz de registrar as velocidades sistólica e diastólica dentro do miocárdio e no anel mitral, mensurando quantitativa e qualitativamente a função diastólica, com a aparente vantagem de sofrer pouca ou nenhuma influência da pré-carga (14,15), sendo que seu módulo espectral provê mais alta resolução temporal e de velocidade (4). A função diastólica segmentar pode ser avaliada colocando-se a amostra-volume dentro do miocárdio, principalmente nos segmentos basais (8). Para a avaliação da função diastólica global, o DPT do anel mitral pode ser obtido do corte apical quatro câmaras (3). O anel mitral é uma estrutura anatômica tridimensional complexa, com um movimento longitudinal base-apex ao longo do eixo ventricular esquerdo, um movimento rotacional e um movimento circunferencial. É principalmente em relação ao primeiro que os estudos ecocardiográficos com DPT estabelecem ótimas correlações entre os movimentos sistólico e diastólico do anel e os índices de funções sistólica e diastólica do VE obtidos por métodos hemodinâmicos (16). O movimento do anel mitral representa modificações na dimensão do eixo longitudinal de VE, na medida em que o ápice é relativamente fixo durante o ciclo cardíaco (17). O DPT fornece informações que são úteis na compreensão das características do movimento das paredes ventriculares ao longo de seus eixos transversal e longitudinal (18). Na ausência de distorções grosseiras na forma ventricular ou de anormalidades da mobilidade segmentar, as alterações na

dimensão do eixo longitudinal poderiam refletir modificações do volume do VE. Na avaliação da função diastólica, porém, a velocidade nas alterações, mais que a alteração absoluta no volume ventricular esquerdo é preferível. O DPT provê a capacidade de registrar baixas velocidades das paredes com mais alta resolução de velocidade (17).

As velocidades obtidas do anel mitral pelo DPT podem ser registradas a partir das regiões septal, lateral, inferior, posterior e anterior. Segundo Cardim e colaboradores (16) a região septal do anel foi aquela que revelou maior correlação e concordância entre Doppler pulsado e tissular. Já outros autores advogam a mensuração das velocidades miocárdicas na região lateral do anel, com o argumento de que esta medida é mais independente e reprodutível que as aferidas na região septal (4), embora outros trabalhos tenham demonstrado que a avaliação da região septal mostrou resultados similares (3). Já Sohn e colaboradores (17) defendem a medida das velocidades septais, reivindicando que esta região do anel, ao contrário das demais, move-se numa direção mais paralela ao feixe ultrassônico e é menos afetada pelo movimento translacional do coração. Assim sendo são necessárias poucas correções de velocidade e ângulo.

A mobilidade do anel mitral mostra dois movimentos distintos em direção ao AE durante a diástole. Um movimento diastólico precoce, E', que se inicia juntamente com o fluxo mitral, mas cujo pico de velocidade precede o pico do fluxo transmitral e termina antes do término do mesmo. O fluxo mitral, após o final do alongamento do VE no sentido de seu eixo longitudinal, levaria a um aumento do volume ventricular esquerdo em seu eixo transversal, o que corresponderia a uma complacência maior da câmara de VE em sua dimensão transversal. Portanto, pode-se considerar que uma anormalidade do relaxamento refletida através do eixo longitudinal poderia potencialmente ser evidenciada antes que a manifestação clínica de anormalidade global do relaxamento ventricular esquerdo. O segundo movimento diastólico tardio, A', corresponderia à fase tardia do fluxo mitral. Em pacientes normais a velocidade E' é maior que a velocidade pico A', mimetizando o fluxo mitral. No entanto, a reversão da relação

E/A ocorre em indivíduos na década dos 60 anos, enquanto a reversão da razão E'/A' ocorreu entre aqueles na década dos 40 anos (17).

Acredita-se que a onda E' esteja relacionada ao processo miocárdico de relaxamento e alguns trabalhos têm sugerido que E' registrado pelo DPT na base cardíaca a partir de cortes apicais seja menos dependente da pré-carga do que as velocidades transmitrais (19,20,21). Sohn e colaboradores (17) mostraram que em pacientes com relaxamento anormal, a administração de 500 a 700 ml de solução fisiológica para aumento da pré-carga levou a um padrão de fluxo transmitral pseudonormalizado, enquanto E' e E'/A' permaneceram inalterados. De modo similar, a administração de nitroglicerina para redução da pré-carga em pacientes com fluxo transmitral basal normal levou a um decréscimo na razão E/A do DPM, sem quaisquer alterações em E' e E'/A' do DPT. Finalmente, o exame invasivo simultâneo à avaliação não invasiva pelo ecocardiograma com Doppler em 38 pacientes mostrou que a Tau relacionou-se melhor linearmente com E' e E'/A' do que as variáveis de velocidade transmitral. Um valor de E' < 8,5 cm/s com uma razão E'/A' < 1 identificou um padrão pseudonormalizado com 88% de sensibilidade e 65% de especificidade. Adicionalmente, Wang e colaboradores (22) relataram em publicação recente que as velocidades medidas no anel mitral pelo DPT na fase inicial da diástole aumentam o valor de predição para mortalidade cardíaca quando comparados às informações clínicas e medidas ecocardiográficas padrão.

Vários relatos, também recentes, têm questionado a independência da pré-carga do E' aferido pelo DPT. Embora E' tenha sido influenciado por alterações na pré-carga em modelos animais e indivíduos jovens saudáveis com relaxamento normal, o que se encontrou foi um efeito mínimo da pré-carga sobre E' na presença de relaxamento anormal do VE (3,4).

Insuficiência renal crônica e função ventricular diastólica

A insuficiência renal crônica (IRC) é acompanhada por uma elevada prevalência de alterações morfológicas e funcionais cardíacas, as quais podem facilmente ser detectadas pela ecocardiografia. Estas anormalidades são responsáveis pela alta incidência de IC e mortalidade por causas cardiovasculares nos pacientes afetados. Muitos autores atribuem tais alterações à hipertensão ou doença arterial coronariana, ambas frequentemente encontradas em urêmicos em programa de diálise. Estudos cruzados indicam que a hipertrofia ventricular esquerda é não apenas a alteração mais freqüente em pacientes renais crônicos, mas também um fator de risco independente para sobrevida. Embora a função sistólica do ventrículo hipertrófico esteja preservada, o enchimento diastólico frequentemente está alterado. O enchimento ventricular anormal em pacientes com IRC resulta de complacência aumentada de VE, causada por fibrose e retardo no relaxamento. A diminuição do relaxamento miocárdico é atribuída à recaptção lenta de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. Além disto, a fibrose miocárdica está mais presente em pacientes com IRC e é atribuída a fatores tais como angiotensina II e elevação de hormônio da paratireóide, endotelina, aldosterona e níveis plasmáticos de catecolaminas (23,24,25) A hipotensão intradialítica é uma importante complicação da hemodiálise e ocorre com incidência de cerca de 25%. A hipotensão origina-se de grande retirada de líquido da circulação central hemodinamicamente ativa durante um curto período de tempo, impedindo que os mecanismos compensatórios normais, como reposição plasmática e redução de capacidade venosa, possam atuar. A manutenção adequada do enchimento cardíaco quando cai acentuadamente a pressão venosa, depende muito da função diastólica do VE. A maioria dos pacientes com IRC têm disfunção diastólica, a qual é altamente sensível à redução do enchimento cardíaco, com impacto significativo para a manutenção do débito cardíaco (24,25,26). Vale salientar que estes pacientes com IRC, disfunção diastólica e alto risco de instabilidade hemodinâmica durante a hemodiálise podem ser identificados prospectivamente pelo ecocardiograma por Doppler convencional (26).

Racionalização do estudo

A função diastólica ventricular esquerda, de acordo com inúmeros relatos publicados na literatura, é influenciada pela carga volêmica total e pela pré-carga. É importante, sob o ponto de vista terapêutico e prognóstico, a avaliação do grau de disfunção diastólica nestes pacientes e, atualmente, o ecocardiograma por Doppler é o instrumento de rotina utilizado para este fim.

Em nosso trabalho, estimamos a disfunção diastólica em pacientes com insuficiência renal crônica em programa contínuo de hemodiálise, antes e após o processo dialítico, a fim de obtermos informações em diferentes situações de carga volêmica. O ecocardiograma com Doppler pulsado mitral e tissular foi realizado com este propósito.

Nosso estudo procurou avaliar os efeitos sobre a função diastólica de alterações na pré-carga, através de simples manobra à beira do leito, por elevação dos membros inferiores, e estimar a validade do ecocardiograma por Doppler pulsado tissular para detectar diferentes graus de disfunção diastólica, como relaxamento anormal versus pseudonormal, podendo revelar, assim, com maior acurácia, os diferentes estágios funcionais da disfunção da diástole.

Referências

1. Rusconi C. Prevalence. In Rusconi C, Hess OM, Poggesi C, eds. Left Ventricular Diastolic Function, Dysfunction and Failure: A Comprehensive Textbook., pp. 447-67. 2004.
2. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure: Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee on Evaluation and Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol 1995;26:1376-98.
3. Naqvi TZ. Diastolic Function Assessment Incorporating New Techniques in Doppler Echocardiography. Rev Cardiovasc Med 2003;4(2):81-99.

4. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD et al. A Practical Approach to the Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:290-7.
5. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D et al. Diastolic Dysfunction. Can it Be Diagnosed by Doppler Echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1543-9.
6. Vitarelli A, Gheorghiade M. Diastolic Heart Failure: Standard Doppler Approach and Beyond. *Am J Cardiol* 1998; 81(12A): 115g-121g.
7. Kessler KM. Heart Failure With Normal Systolic Function. Update of prevalence, Differential Diagnosis, Prognosis and Therapy. Editorials. *Arch Intern Med* 1988;148:2109-11.
8. Oki T, Tabata T, Yamada H et al. Clinical Application of Pulsed Tissue Imaging for Assessing Abnormal Left Ventricular Relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79: 921-8.
9. Rusconi C. Diagnosis. In Rusconi C, Hess OM, Poggesi C, eds. *Left Ventricular Diastolic Function, Dysfunction and Failure: A Comprehensive Textbook*, pp466-596. 2004
10. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and Disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
11. Cohen GI, Facc JFP, Thomas JD et al. A Practical Guide to Assessment of Ventricular Diastolic Function Using Doppler Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753-60.
12. Brutsaert DL, Facc SU, Gillebert TC. Diastolic Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-25.
13. Vigoritto F, Eberli F, Hess OM. Invasive Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. In Rusconi C, Hess OM, Poggesi C, eds. *Left Ventricular Diastolic Function Dysfunction and Failure: A Comprehensive Textbook*, pp509-17. 2004
14. Garcia, MJ, Facc JDT, Facc ALK. New Doppler Echocardiographic Applications for the Study of Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75.
15. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-33.

16. Cardim N, Morais H, Fonseca C et al. Doppler Tecidual nos Vários Locais do Anel Mitral: Todos diferentes ou Iguais? *Rev Port Cardiol* 2000;19(3): 303-11.
17. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 474-80.
18. Oki T, Tabata T, Mishiro Y et al. Pulsed Tissue Doppler Imaging of Left Ventricular Systolic and Diastolic Wall Motion Velocities to Evaluate Differences Between Long and Short Axes in Healthy Subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12: 308-13.
19. Isaaz, K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic Function. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:432-42.
20. Yalçın AK, Muderrisoglu H, Korkmaz ME et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002;87:336-9.
21. Danzmann LC. Análise da Função Diastólica do Ventrículo esquerdo em Hipertensos sob Variação de Condições Hemodinâmicas Provocadas: Estudo Comparativo entre o Doppler Transmitral e Tecidual. 2001. Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
22. Wang M; Yip, GWK, Wang YM et al. Peak Early Diastolic Mitral Annulus Velocity by Tissue Doppler Imaging Adds Independent and Incremental Prognostic Value. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 820-6.
23. Facchin L, Vescovo G, Levedianos et al. Left ventricular morphology and diastolic function in uraemia: echocardiographic evidence of a specific cardiomyopathy. *Br Heart J* 1995;74: 174-9.
24. Hung KC, Huang HL, Chu CM et al. Evaluating Preload Dependence of a Novel Doppler Application in Assessment of Left Ventricular Diastolic Function During Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1040-6.

25. IE EHY, Vletter WB, Cate FJT et al. Preload dependence of New Doppler Techniques Limits Their Utility for Left Ventricular Diastolic Function Assessment in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1858-62.
26. Stoddard MF. Echocardiography in the Evaluation of Cardiac Disease Due to Disease, Endocrinopathies, Renal Disease, Obesity and Nutritional Deficiencies. In Otto CM, ed. *The Practice of Clinical Echocardiography*. 2002;pp 779-96.

**REVELANDO E ESTRATIFICANDO A DISFUNÇÃO DIASTÓLICA EM PACIENTES
COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: PAPEL DO
AUMENTO DA PRÉ-CARGA POR ELEVAÇÃO DOS MEMBROS INFERIORES NA
AVALIAÇÃO POR DOPPLER PULSADO TISSULAR**

Valéria Centeno de Freitas, MD, Marco Torres, MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Prof M Torres

Universidade Federal RGSul – Departamento de Medicina Interna,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Porto Alegre, RS 90035-006

Tel +55-51-2101-8287

E-mail: mtorres@brturbo.com

REVELANDO E ESTRATIFICANDO A DISFUNÇÃO DIASTÓLICA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: PAPEL DO AUMENTO DA PRÉ-CARGA POR ELEVAÇÃO DOS MEMBROS INFERIORES NA AVALIAÇÃO POR DOPPLER PULSADO TISSULAR

RESUMO

Embasamento. O Doppler pulsado tissular (DPT) tem sido amplamente utilizado para avaliação da disfunção diastólica ventricular por ser considerado menos dependente da pré-carga.

Objetivos. Estimar o papel do DPT na avaliação da disfunção diastólica em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) antes e após hemodiálise (HD), associado a manobra de elevação dos membros inferiores para aumento da pré-carga, conforme faixa etária. **Métodos.**

Trinta e dois pacientes (32) pacientes ($14 \leq 45$ anos e $18 > 45$ anos) foram avaliados consecutivamente por Doppler pulsado mitral (DPM) e DPT 1 hora antes e 1 hora após HD, em estado basal e com manobra para aumento da pré-carga, obtendo-se as medidas das velocidades E, A e a razão E/A do DPM e velocidades E', A' e razão E'/A' do DPT. **Resultados.** E/A aumentou em todos os indivíduos >45 anos, antes ou após HD, com manobra para aumento da pré-carga, exceto pacientes ≤ 45 anos antes da HD. E'/A' aumentou em todos os indivíduos antes da HD, em estado basal e com manobra, porém não se alterou após HD, quer em estado basal ou com manobra. **Conclusão.** O DPT para avaliação da disfunção diastólica em pacientes com IRC antes e após HD, mesmo quando associado a manobra de aumento da pré-carga, não mostrou alterações nos indivíduos depletados, em qualquer faixa etária, identificando e estratificando a disfunção diastólica, com maior precisão, neste grupo de pacientes.

Palavras-chave: Doppler pulsado tissular, disfunção diastólica ventricular esquerda, insuficiência renal crônica, hemodiálise.

Introdução

A insuficiência ventricular esquerda com fração de ejeção (FE) normal ou próxima do normal ($\geq 50\%$), insuficiência cardíaca diastólica (ICD), apresenta uma prevalência em torno de 30 a 40%, sendo a hipertensão arterial sistêmica a etiologia mais freqüente (1,2). A disfunção diastólica por redução da complacência ventricular esquerda também ocorre como parte do processo normal de envelhecimento (3).

O ecocardiograma com Doppler pulsado tornou-se o método clínico padrão para a avaliação não-invasiva da função ventricular esquerda, como também instrumento aplicado na estimativa do prognóstico e eficiência de medidas terapêuticas (4,5). Além disto, transformou-se no principal método para identificação e estratificação da gravidade da disfunção diastólica (6).

O Doppler pulsado mitral (DPM) tem sido usado para avaliar vários parâmetros da função diastólica, pela análise dos fluxos através da válvula mitral na via de entrada do ventrículo esquerdo (VE), utilizando a análise do Doppler espectral. As velocidades dos fluxos transmitrais, porém, são influenciadas por muitos fatores fisiológicos, especialmente por alterações nas pressões de enchimento do VE. O relaxamento isovolumétrico ativo, o volume sistólico final, a complacência atrial e ventricular e a pré-carga exercem influência sobre os índices do DPM (7,8,9). As variáveis obtidas por este método são carga dependentes, de modo que pacientes com uma anormalidade do relaxamento podem apresentar um padrão normal pelos parâmetros do DPM, mesmo com pressão atrial esquerda elevada, levando a um estágio denominado pseudonormalização (10).

Em decorrência da alta dependência da pré-carga do DPM, novos recursos têm sido desenvolvidos. Dentre eles, o Doppler pulsado tissular (DPT), modalidade que permite o registro das velocidades miocárdicas sistólica e diastólica do anel mitral, medindo quantitativa e

qualitativamente a função diastólica, com a aparente vantagem de sofrer pouca ou nenhuma influência da pré-carga (5,11). Para a avaliação da função diastólica global pelo DPT, as medidas podem ser obtidas pela colocação da amostra volume próxima do anel mitral, a partir do corte apical 4-câmaras (4). O movimento do anel mitral representa modificações da dimensão do eixo longitudinal de VE, já que o ápice é relativamente fixo durante o ciclo cardíaco. Na ausência de distorções grosseiras na forma ventricular ou de anormalidades da mobilidade segmentar, as alterações da dimensão do eixo longitudinal poderiam refletir modificações de volume do VE (10).

Vários relatos recentes têm questionado a independência da pré-carga do DPT. Embora os índices do DPT tenham sido influenciados por alterações na pré-carga em modelos animais e indivíduos jovens com relaxamento normal, encontrou-se um efeito mínimo da pré-carga sobre o DPT na presença de relaxamento anormal do VE (4,8).

O presente estudo procurou estimar a disfunção diastólica em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em programa contínuo de hemodiálise (HD), antes e após o processo dialítico, a fim de obterem-se informações em diferentes situações de carga volêmica. Os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme faixa etária, considerando os efeitos fisiológicos do processo de envelhecimento sobre a função diastólica. Com tais propósitos, foi realizado o ecocardiograma com Doppler pulsado tissular. Buscou-se avaliar os efeitos sobre a função diastólica de alterações da pré-carga através de uma manobra simples à beira do leito, por elevação dos membros inferiores (MMII), com a finalidade de estimar a validade do ecocardiograma com DPT para detectar diferentes graus de disfunção diastólica, como relaxamento anormal versus pseudonormal, podendo assim revelar, com maior acurácia, os diferentes estágios de disfunção da diástole.

Métodos

Considerações éticas. O presente protocolo de estudo foi apresentado ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética sob o número 01-311, e todos os pacientes avaliados foram entrevistados e previamente assinaram um Termo de Consentimento Informado (Anexo 1).

Casuística. Foram estudados consecutivamente 32 pacientes (16 homens, 48,8±17,5 anos) com IRC, em tratamento regular por HD, do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As características clínicas e ecocardiográficas desta população encontram-se relacionadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Característica clínicas e ecocardiográficas da amostra populacional

Características	Estatísticas descritivas (n = 32)
Idade (anos) – Média ± DP	48,8 ± 17,5
Homens – n(%)	16 (50,0)
Mulheres – n(%)	16 (50,0)
PAD (mmHg) - Média ± DP	87,1 ± 13,2
PAS (mmHg) - Média ± DP	151,2 ± 23,0
FE (%) T - Média ± DP	67,6 ± 5,9
AE (cm) - Média ± DP	3,8 ± 0,5
VED (cm) - Média ± DP	5,0 ± 0,4
VES (cm) - Média ± DP	3,2 ± 0,4
Massa (g) - Média ± DP	270,5 ± 110,5
Índice de Massa (g/m ²) - Média ± DP	156,6 ± 55,9

Os seguintes critérios de exclusão foram atendidos previamente: ausência de evidências clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas ou cineangiográficas de isquemia miocárdica; doenças valvulares; arritmias cardíacas, miocardiopatias e doenças pericárdicas; diabetes mérito e outras

doenças associadas. Os pacientes foram posteriormente divididos em dois grupos, conforme a faixa etária (≤ 45 anos e > 45 anos).

Ecocardiografia. Todos os pacientes foram previamente submetidos a um estudo transtorácico completo para serem descartadas as condições excludentes do estudo.

Os demais ecocardiogramas foram realizados no máximo 1 hora antes e até 1 hora após a sessão completa e sem quaisquer intercorrências de HD. O equipamento ultrassonográfico utilizado foi o modelo HDI 5000, Philips-ATL, Seattle, WA, com transdutores de banda multifrequencial.

As imagens foram obtidas nos cortes tomográficos estandardizados do VE (paraesternal longitudinal e transversal, e apicais 2, 4 e 5 câmaras), usando um transdutor de 2,5 MHz no modo harmônico. Foram medidos, através do modo M, o diâmetro atrial esquerdo, diâmetros diastólico e sistólico final do VE e calculados automaticamente pelo equipamento a FE (método de Teicholz), a massa ventricular e o índice de massa. A fórmula utilizada pelo software deste equipamento para o cálculo da massa é a de Devereux (12). Os volumes diastólico e sistólico final de VE foram medidos a partir do modo bidimensional, bem como a FE, calculada automaticamente pelo método da equação modificada de Simpson.

Para obtenção do DPM foram registradas imagens apicais 4-câmaras do VE, usando-se o equipamento padronizado com um transdutor de 2,5 MHz. A amostra-volume foi colocada nos bordos dos folhetos da válvula mitral. As velocidades do fluxo foram registradas, usando-se a média de três batimentos representativos. Foram determinados o pico de velocidade diastólica precoce (E), o pico da velocidade diastólica tardia ou sistólica atrial (A) e a razão E/A.

As velocidades miocárdicas foram obtidas pela ativação do DPT. A amostra-volume foi posicionada na porção basal septal posterior e foram registrados o padrão do pico da velocidade

precoce (E'), o pico da velocidade correspondente à contração atrial ou enchimento diastólico tardio (A') e a razão E'/A' , computada pela obtenção do quociente de cada padrão do DPT para ambas as ondas E' e A' .

Modificações nas condições hemodinâmicas. Os perfis das velocidades por DPM e DPT foram obtidos 1 hora antes e até 1 hora após a sessão de HD em condição basal e com manobra de aumento da pré-carga, a qual consistiu em elevação uniforme e sustentada de ambos os MMII a um ângulo de 45° em relação ao leito, durante um período de cinco minutos.

Análise estatística. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absoluta e relativa, enquanto as variáveis quantitativas, através de média e desvio padrão. Para comparar os dados ecocardiográficos antes e após HD, utilizou-se o teste t para amostras pareadas. O mesmo teste foi aplicado para comparar os dados ecocardiográficos da função diastólica antes e após HD em cada uma das amostras utilizadas. Para comparar os dados conforme a faixa etária dos pacientes, foi aplicado o teste t para amostras independentes. A comparação dos dados ecocardiográficos antes e após HD em estado basal e com manobra foi realizada através da aplicação do teste t para amostras pareadas. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. As análises foram realizadas pelo programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 10.0.

Resultados A verificação de alguns dados clínicos como peso, pressão arterial diastólica (PAD) e sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) e dados ecocardiográficos de volume diastólico final (VDF) e sistólico final (VSF) de VE, que foram avaliados em todos os 32 pacientes, sendo 14 deles com idade < 45 anos e 18 ≥ 45 anos, foram feitas antes e após HD, em situação basal, e apresentou os seguintes resultados: houve redução significativa do peso ($p < 0,001$) após HD; as pressões sistólica e diastólica diminuíram significativamente ($p < 0,001$) após HD, enquanto a FC não se alterou nos pacientes ≤ 45 anos e aumentou naqueles > 45 anos ($p < 0,05$). Os volumes diastólico e sistólico finais sofreram significativa redução após HD em ambas as faixas etárias

($p < 0,001$), enquanto a FE permaneceu inalterada. Os referidos achados encontram-se detalhados na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados clínicos e ecocardiográficos antes e após a hemodiálise (basal) conforme a faixa etária

Dados ecocardiográficos	Idade (em anos)					
	<= 45 (n=14)		P	> 45 (n=18)		P
	Antes	Após		Antes	Após	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP		
Peso (Kg)	60,4 ± 13,2	57,1 ± 13,0	0,001	69,2 ± 13,1	66,3 ± 12,6	< 0,001
PAD (mmHg)	94,9 ± 12,3	82,9 ± 16,1	< 0,001	81,0 ± 10,6	72,7 ± 11,4	< 0,001
PAS (mmHg)	146,3 ± 16,1	129,2 ± 19,4	< 0,001	155,0 ± 27,0	136,3 ± 22,3	< 0,001
FC (bpm)	78,3 ± 13,3	81,9 ± 13,3	0,216	74,9 ± 10,4	79,1 ± 12,6	0,041
VDF (ml) S	97,9 ± 19,0	73,1 ± 15,9	< 0,001	98,7 ± 32,8	68,6 ± 22,5	< 0,001
VSF (ml) S	37,5 ± 10,7	28,2 ± 9,8	< 0,001	35,6 ± 15,8	23,9 ± 10,6	< 0,001
FE (%) S	62,6 ± 6,7	61,6 ± 8,6	0,556	64,7 ± 6,6	65,7 ± 7,8	0,569

Em relação aos dados ecocardiográficos da função diastólica em estado basal antes e após HD e dados posteriores com manobra de aumento da pré-carga por elevação dos MMII, os mesmos podem ser encontrados de forma discriminada nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 – Dados ecocardiográficos da função diastólica (basal e sem manobras) conforme faixa etária

Dados Ecocardiográficos	Idade (em anos)					
	<= 45 (n=14)		P	> 45 (n=18)		P
	Antes	Após		Antes	Após	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP		
DPM						
E (cm/s)	100,4 ± 17,4	75,6 ± 22,0	0,002	94,1 ± 22,2	67,1 ± 28,4	< 0,001
A (cm/s)	69,4 ± 23,0	68,1 ± 19,8	0,841	100,3 ± 29,5	87,7 ± 21,5	0,029
E/A (cm/s)	1,5 ± 0,6	1,1 ± 0,3	0,014	1,0 ± 0,3	0,8 ± 0,2	< 0,001
DPT						
E' (cm/s)	9,6 ± 2,1	7,8 ± 2,5	0,003	7,6 ± 1,9	6,1 ± 1,7	< 0,001
A' (cm/s)	8,7 ± 2,3	8,1 ± 2,0	0,075	9,7 ± 2,1	9,1 ± 1,9	0,090
E'/A' (cm/s)	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,4	0,023	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,019

Tabela 4 – Dados ecocardiográficos da função diastólica (aumento da pré-carga – membros inferiores elevados) conforme a faixa etária

Dados Ecocardiográficos	Idade (em anos)					
	<= 45 (n=14)		P	> 45 (n=18)		P
	Antes	Após		Antes	Após	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP		
DPM						
E (cm/s)	105,7 ± 15,8	84,3 ± 24,1	0,003	106,7 ± 27,0	81,6 ± 27,3	< 0,001
A (cm/s)	75,6 ± 28,9	72,0 ± 20,3	0,659	101,1 ± 31,1	96,2 ± 26,1	0,201
E/A (cm/s)	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,037	1,1 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,001
DPT						
E' (cm/s)	10,0 ± 2,0	8,7 ± 2,3	0,035	8,1 ± 2,1	6,9 ± 1,4	0,015
A' (cm/s)	8,0 ± 1,9	8,3 ± 2,2	0,472	9,5 ± 1,7	9,7 ± 1,5	0,420
E'/A' (cm/s)	1,3 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,016	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,009

DPM: Doppler Pulsado Mitral; DPT: Doppler Pulsado Tissular

Quanto aos dados das razões E/A e E'/A' em estado basal e após manobra de aumento da pré-carga, foi observado o seguinte: E/A aumentou em todos os indivíduos >45 anos, antes ou após HD, com a manobra de aumento da pré-carga, à exceção dos pacientes ≤45 anos antes da HD. E'/A' aumentou em todos os indivíduos antes da HD, em estado basal ou por aumento da pré-carga, porém, após HD, não se alterou, quer em estado basal ou após a manobra para aumento da pré-carga. Ver dados na Tabela 5.

Tabela 5 – Dados ecocardiográficos das variáveis E/A e E'/A' da função diastólica em estado basal e com aumento da pré-carga, por membros inferiores elevados, conforme a faixa etária e o momento da hemodiálise.

Dados Ecocardiográficos	Idade (em anos)				P	P
	<= 45 (n=14)		> 45 (n=18)			
	Basal – sem manobras	Pré-Carga – MMII elevados	Basal – sem manobras	Pré-Carga – MMII elevados		
Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP			
ANTES HD						
DPM						
E/A (cm/s)	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,5	0,949	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,010
DPT						
E'/A' (cm/s)	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0,001	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,039
APÓS HD						
DPM						
E/A (cm/s)	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,4	0,048	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,001
DPT						
E'/A' (cm/s)	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,062	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,214

DPM: Doppler Pulsado Mitral; DPT: Doppler Pulsado Tissular HD: Hemodiálise

Os dados apresentados na tabela 5 estão demonstrados nas Figuras 1 e 2.

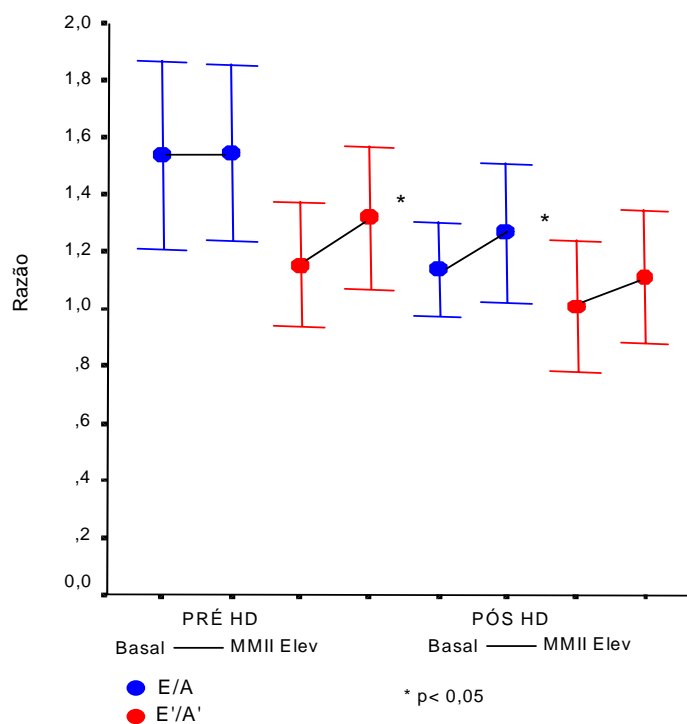


Figura 1- Influência da elevação dos membros inferiores pré e pós hemodiálise nas variáveis E/A e E'/A' no grupo ≤ 45 anos

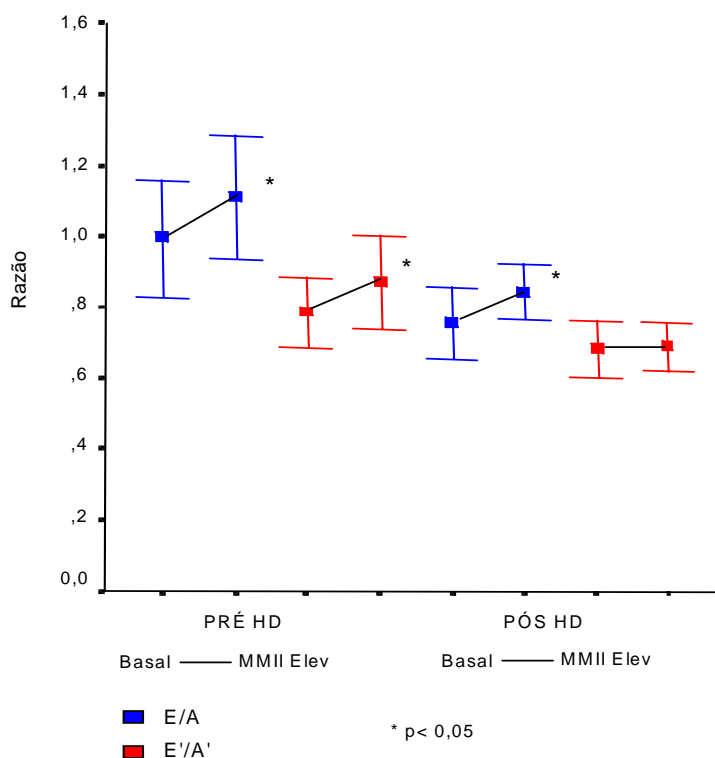


Figura 2- Influência da elevação dos membros inferiores pré e pós hemodiálise nas variáveis E/A e E'/A' no grupo > 45 anos

Discussão A função diastólica de VE tem sido rotineiramente avaliada pelas medidas das velocidades do fluxo transmitral pelo Doppler pulsado. Estas são, porém, tipicamente pré-carga dependentes (13).

Recentemente, tem sido proposto que as velocidades miocárdicas avaliadas pelo DPT são relativamente independentes da carga (5,10).

Em trabalho clássico, Sohn e colaboradores (10) demonstraram que a infusão de solução fisiológica para aumento de pré-carga, ou a administração de nitroglicerina para redução da mesma, determinaram alterações das velocidades de fluxo transmitral, mas não nas velocidades E' do anel mitral. Os autores concluíram que uma velocidade E' $< 8,5$ cm/s e uma razão E'/A' $<$

l possuía uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 65% na detecção do padrão de enchimento pseudonormal. Neste estudo, as velocidades do anel mitral foram medidas no septo basal, porque o mesmo move-se paralelamente ao feixe ultrassônico e é menos afetado pelo movimento translacional do coração.

Garcia e colaboradores (5), por sua vez, em um estudo que incluiu pacientes com vários graus de disfunção diastólica, demonstraram que E' foi o melhor discriminador entre pacientes com um relaxamento anormal e pseudonormal, quando comparado a outros índices de DPM ou avaliação de fluxos em veias pulmonares.

Foi salientado, em trabalho recente, que o ecocardiograma com Doppler pulsado mede a dinâmica do enchimento ventricular, enquanto verdadeiros índices das propriedades intrínsecas da câmara ventricular na diástole não são avaliados. Ressaltou-se, porém, que a avaliação não-invasiva pelo ecocardiograma com Doppler pulsado apresenta achados compatíveis e confirmatórios da suspeita diagnóstica, podendo estimar pressões de enchimento do VE, auxiliar na conduta terapêutica e fornecer informação prognóstica (6).

Vários trabalhos, também recentes, têm sido realizados para avaliar os efeitos da pré-carga sobre o DPT na avaliação da função diastólica do VE. A maioria destes estudos avaliou pacientes com IRC, os quais frequentemente apresentam disfunção diastólica e cujos graus de disfunção podem ser influenciados pela carga volêmica total (14). Os referidos trabalhos estimaram as velocidades do anel mitral pelo DPT naqueles pacientes em programa de HD crônica, sendo as medidas realizadas imediatamente antes e após o processo dialítico. Os resultados destes estudos estão em concordância com relação à capacidade da hipervolemia pré-diástole de mascarar alterações do enchimento diastólico precoce do VE, resultando em fluxo transmitral pseudonormalizado (15).

No presente estudo, ao contrário do esperado, o DPT, proposto como relativamente independente da pré-carga, mostrou características de dependência similares ao DPM. É possível que o DPT seja independente da pré-carga apenas dentro de certos limites fisiológicos. Tendo em vista a dependência demonstrada pelo DPM da pré-carga, e, embora em menor grau, também do DPT, é importante que quando as medidas da função diastólica do VE em pacientes em HD sejam registradas, tanto o momento do registro em relação à sessão dialítica, quanto o grau de volemia sejam especificados.

Aos autores dos estudos prévios, e esta também é uma importante constatação que se depreende do presente estudo, parece preferível avaliar a função diastólica em um estado relativamente normovolêmico, no mínimo uma hora após a HD (14,15,16).

No presente estudo, fato não constatado nos trabalhos até então publicados, optou-se por dividir a amostra de pacientes em dois grupos, conforme a faixa etária, tomando como ponto de corte a idade de 45 anos (≤ 45 e >45), levando em consideração o papel do processo natural do envelhecimento na função diastólica e o achado de Sohn e colaboradores (10) de que a inversão da razão E'/A' ocorreu na década dos 40 anos.

As medidas ecocardiográficas do DPM e DPT em nossos pacientes com IRC em HD foram obtidas 1 hora antes e no máximo até 1 hora após a diálise, em estado basal. Nestes dois diferentes momentos de sobrecarga volêmica dos indivíduos, utilizou-se adicionalmente a manobra à beira do leito para aumento da pré-carga por elevação dos MMII, recurso este não conduzido em estudos prévios, buscando avaliar o papel da influência da variação da variável hemodinâmica pré-carga, concomitantemente à avaliação por DPM, mas principalmente por DPT, na demonstração e possível estratificação da disfunção diastólica.

Finalmente, o estudo presente vem, em síntese, acrescentar aos conhecimentos prévios sobre o

assunto, que a razão E'/A' , obtida no segmento septal basal justa anel mitral, manteve-se constante, em qualquer faixa etária, no indivíduo portador de insuficiência renal crônica e em programa regular de hemodiálise e depletado, após uma sessão adequada, levando-nos à conclusão da independência desta variável nas condições testadas em relação à modificação hemodinâmica em investigação. Os achados de que a razão E'/A' se alterou com a elevação dos MMII em todos os indivíduos >45 anos, independente do nível de congestão, conduz à conclusão da presença de pseudonormalização do fluxo transmitral.

Como uma consequência e uma sugestão final pode-se afirmar que a medição da variável E'/A' pelo Doppler tissular nos indivíduos em estado volêmico normal ou quase normal, acrescidos da avaliação da resposta de E'/A' à elevação dos membros inferiores pode detectar o grau de disfunção diastólica presente e, adicionalmente, melhor classificaria os diferentes estágios de evolução da mesma.

Limitações do estudo A exemplo de outros, o presente estudo apresenta algumas limitações práticas, a saber: 1) desde que pacientes com dissinergias do VE foram excluídos, é possível que indivíduos com alterações da cinética segmentar exibam uma anormalidade nos perfis das variáveis analisadas, o que não representa o comportamento global do ventrículo; 2) as medidas das velocidades do anel mitral pelo DPT foram obtidas a partir do segmento basal do septo posterior, por este sofrer menor influência do movimento translacional do coração, porém anormalidades da função ventricular direita podem afetar o septo e, portanto, esta abordagem aqui proposta (17); 3) a limitação de uma janela acústica inadequada deve ser considerada, uma vez que ela pode afetar a avaliação por Doppler.

Estudos Futuros Considerando pacientes com IRC em HD contínua que sofrem grandes perdas líquidas durante a diálise e podem apresentar hipotensão intradialítica, sabe-se que os mesmos podem ter grau mais avançado de disfunção diastólica e pior prognóstico clínico. É, portanto,

válido acreditar que estudos que permitam desenvolver marcadores mais acurados para detecção e gradação da disfunção diastólica nestes pacientes, submetidos a grandes variações de carga volêmica, sejam de grande utilidade para melhor adequar o manejo clínico destes indivíduos, procurando reduzir eventos desfavoráveis e melhorar o prognóstico.

Conclusões Em concordância com relatos anteriores, observou-se que as medidas de velocidades do anel mitral pelo Doppler pulsado tissular são dependentes da pré-carga, embora em menor grau do que as velocidades medidas pelo Doppler pulsado mitral, porém são muito influenciadas pela volemia total. O Doppler pulsado tissular, quando associado a simples manobra à beira do leito de elevação sustentada dos membros inferiores, para aumento da pré-carga, mostra-se um método útil e acessível para identificar e estratificar graus diversos de disfunção diastólica, desde que a avaliação seja realizada em pacientes com volemia normal ou próxima do normal.

Referências

1. Vitarelli A, Gheorgheade M. Diastolic Heart Failure: Standard Doppler Approach and Beyond. *Am J Cardiol* 1998;81((12A): 115G-121G.
2. Kessler KM. Heart Failure With Normal Systolic Function. Update of Prevalence Differential Diagnosis, Prognosis, and Therapy. Editorials. *Arch Intern Med* 1988;148: 2109-11.
3. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 376-98.
4. Naqvi TZ. Diastolic Function Assessment Incorporating New Techniques in Doppler Echocardiography. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(2): 81-99.
5. Garcia MJ, Facc JD, Thomas JD et al. New Doppler Echocardiography Applications for the Study of Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 865-75.

6. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D et al. Diastolic Dysfunction. Can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8): 1543-9.
7. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ et al. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* 2000;18: 513-46.
8. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD et al. A Practical Approach to the Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17: 290-7)
9. Dincer I, Kumbasar D, Nergisoglu G et al. Assessment of left ventricular diastolic function with Doppler tissue imaging: Effects of preload and place of measurements. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18: 155-60.
10. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 474-80.
11. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1527-33.
12. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977;55:613-18.
13. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK et al. The noninvasive assessment of left ventricular Diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:246-70.
14. Agmon Y, Oh JK, McCarthy JT et al. Effect of Volume Reduction on Mitral Annulus Diastolic Velocities in Hemodialysis Patients. *Am J Cardiol* 2000;85: 665-8.
15. IE EHY, Vletter WB, Cate FJT et al. Preload dependence of New Doppler Techniques Limits Their Utility for Left Ventricular Diastolic Function Assessment in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 1858-62.

16. Hung KC, Huang HL, Chu CM et al. Evaluating Preload Dependence of a Novel Application in Assessment of Left Ventricular Diastolic Function During Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;43: 1040-6.
17. Shimizu Y, Massaki U, Shimizu H et al. Peak negative myocardial velocity gradient in early diastole as noninvasive indicator of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1418-25.

UNMASKING AND STRATIFYING DIASTOLIC DYSFUNCTION IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS: ROLE OF PRELOAD INCREASE BY BEDSIDE LEG-LIFTING AND TISSUE DOPPLER IMAGING EVALUATION

SUMMARY

Background Tissue Doppler imaging (TDI) has been widely used for the assessment of the ventricular diastolic dysfunction for being considered less preload-dependent. **Objectives.** To estimate the role of TDI in evaluating diastolic dysfunction in patients with CRF before and following hemodialysis (HD), associated with leg lifting for preload increase maneuver, according to age. **Methods.** Thirty-two (32) patients (aged $14 \leq 45$ and $18 > 45$) were evaluated consecutively through transmitral pulsed wave Doppler (MPD) and DTI 1 hour before and 1 hour following HD, in baseline status, by preload increase maneuver, obtaining measurements of E, A velocities and the E/A ratio, MPD and E', A' velocities and E'/A' ratio obtained with TDI. **Results** E/A increased in all of the individuals aged > 45 , before or following HD, with preload increase maneuver except in patients aged ≤ 45 , before HD. E'/A' increased in all individuals before HD, at baseline status, but did not change following HD, either at baseline or with maneuver. **Conclusion.** TDI for the assessment of diastolic dysfunction in patients with CRF before and following HD, even when associated with preload increase maneuver, did not present any change in depleted individuals, at any age, identifying and stratifying diastolic dysfunction more accurately in this group of patients.

Key words: tissue Doppler imaging, left ventricular diastolic dysfunction, chronic renal failure, hemodialysis

Introduction

Left ventricular failure with normal ($\geq 50\%$) ejection fraction (EF), or diastolic heart failure (DHF) has a 30-40% prevalence. Arterial systemic hypertension is the most common etiology (1,2). Diastolic dysfunction resulting from ventricular compliance reduction also occurs as part of the normal aging process (3).

The echocardiogram with pulsed wave Doppler became the standard clinical technique for the non-invasive assessment of the left ventricular function, as well as the applied instrument for estimating the prognosis and efficacy of therapeutic measures (4,5). It has also become the main approach for the identification and stratification of severity of diastolic dysfunction (6).

The mitral pulsed wave Doppler (MPD) has been used to assess diastolic function through the evaluation of transmitral flow velocities in the left ventricular inflow tract by recording spectral Doppler. However, the velocities of transmitral flow are influenced by multiple physiological factors, specially due to alterations in the filling pressures of the LV. The active isovolumetric relaxation, the final systolic volume, the atrial and ventricular compliance, as well as the preload, influence the MPD velocities (7,8,9). The variables obtained through this technique are load dependent, so that patients with a relaxation abnormality might present a normal MPD pattern, even with high left atrial pressure, leading to a stage known as pseudonormalization (10).

As a result of a MPD preload high dependence, new techniques have been developed and one of them is the tissue Doppler imaging (TDI). Such technique allows the registration of the mitral annulus myocardial systolic and diastolic velocities, measuring diastolic function, both quantitative and qualitatively, with the apparent advantage of suffering little or no influence from the preload change (5,11). To assess the diastolic global function through TDI, measures can be obtained by placing the sample volume next to the mitral annulus, in the apical 4 chamber view (4). The mitral annulus movement represents alterations of the LV longitudinal axis dimension

since the apex is relatively fixed during cardiac cycle. If no important distortions in the ventricular geometry or segmental mobility abnormalities are present, the alterations of the longitudinal axis might reflect LV volume variations (10).

Several recent reports have argued TDI preload independence. Although TDI velocities have been influenced by alterations in the preload of animal models and young individuals with normal relaxation, a minimal effect of the preload on the TDI was found with LV abnormal relaxation (4,8).

The present study aimed to evaluate diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure (CRF) in a continuous hemodialysis (HD) program before and after the dialytic process, to obtain information at different situations of volume load. Patients were divided in two groups, according to age, considering physiological effects of the aging process on the diastolic function. With this objective, TDI was performed. This study estimated the effects of alterations of preload over the diastolic function through a simple bedside maneuver, by leg lifting as proposed in previous studies, to estimate the ability of TDI as a mean to detect different degrees of diastolic dysfunction, such as abnormal versus pseudonormal relaxation, in a more accurate demonstration of the different dysfunction phases of diastole.

Methods

Ethical Considerations. The present study protocol was presented to the Research and Post-Graduation Group of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, being approved by the Ethical Committee under the number.01-311, and all studied patients were interviewed and signed an Informed Consent Form.

Echocardiography. The echocardiographic equipment used was HDI 5000, Philips-ATL, Seattle, WA, with multifrequency transducers. All patients were initially submitted to

transthoracic echocardiogram to search for exclusion criteria. The following exclusion criteria were previously established: absence of clinical electrocardiographic, echocardiographic or contrast angiography evidence of myocardial ischemia, valvular disease, cardiac arrhythmias, miocardiopathy and pericardial disease, diabetes mellitus, or other diseases. Patients were divided in two groups, according to age (≤ 45 and >45). Subsequent echocardiograms were taken one hour before and one hour following the full session of HD without any intercurrent. The left atrial diameter, LV final diastolic and systolic diameters were measured through M mode and then the EF was automatically measured by the equipment (Teicholz equation), as ventricular mass and mass index. The formula used by the software of this equipment for the mass calculation was Devereux equation (12). The final diastolic and systolic LV volumes were measured based on the bidimensional mode, as well as the EF, automatically calculated through Simpson's modified equation method. MPD images were registered through LV 4 chamber apical view, using the standard equipment with a 2,5 MHz transducer. The sample volume was placed on the tips of mitral leaflets. The flow velocities were registered, using three average representative cardiac beatings. The early diastolic peak velocity was determined (E), and the late diastolic peak velocity or atrial systolic contraction (A) and the E/A ratio were determined. The myocardial velocities measurements were obtained by activating the TDI. The sample volume was positioned on the posterior septal basal portion and then the early peak velocity (E'), the peak velocity corresponding to atrial contraction or late diastolic filling (A') and the E'/A' ratio were registered and then computed by the quotient of each TDI pattern for both waves E' and A'.

Changes on the hemodynamic conditions. The profiles of the TDI and MPD were obtained one hour before through one hour after the HD session at baseline condition, by increasing preload maneuver, consisting of uniform and supported lifting of both legs, to a 45° angle from bed, for a five minutes period.

Statistical Analysis. Qualitative variables were described through relative and absolute frequency, whereas quantitative variables were described based on average and standard

deviation. To compare echocardiographic data before and after HD, *t* test for paired samples was used. The same test was used to compare diastolic function echocardiographic data before and after HD, for each of the used samples. To compare data according to patients' age, test *t* for independent samples was applied. The comparison of echocardiographic data before and after HD at baseline with maneuver was conducted through test *t* for paired samples. The significance rate used was $p < 0,05$. Analyses were performed through the program SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 10.0.

Results Thirty two patients (16 males, age $48,8 \pm 17,5$) with CRF undergoing regular HD treatment at the Nephrology Service were consecutively studied by a well trained cardiologist at the non-invasive cardiac laboratory of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The echocardiographic and clinical characteristics of this population are presented in Table 1.

TABLE 1 – CHARACTERISTICS OF STUDY PATIENTS

Characteristics	Statistics (n = 32)
Age (years) – Mean \pm SD	48,8 \pm 17,5
Men – n(%)	16 (50,0)
Women – n(%)	16 (50,0)
DBP (mmHg) - Mean \pm SD	87,1 \pm 13,2
SBP (mmHg) - Mean \pm SD	151,2 \pm 23,0
EF (%) T - Mean \pm SD	67,6 \pm 5,9
LA (cm) – Mean \pm SD	3,8 \pm 0,5
LVdiast (cm) – Mean \pm SD	5,0 \pm 0,4
LVsist (cm) – Mean \pm SD	3,2 \pm 0,4
Mass (g) – Mean \pm SD	270,5 \pm 110,5
Mass Index (g/m^2) – Mean \pm SD	156,6 \pm 55,9

The assessment of some data, such as weight, diastolic blood pressure (DBP) and systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR) and echocardiographic data of LV end diastolic volume (EDV), end systolic volume (ESV), assessed in all of the 32 patients, (14 patients aged <45 and $18 \geq 45$) was done before and after HD, at baseline situation, and presented the following results: significant weight reduction ($p < 0,001$) after HD; both systolic and diastolic pressures presented significant decrease ($p < 0,001$) after HD, whereas HR did not show any alteration in the patients

aged ≤ 45 and had an increase for those aged > 45 ($p < 0,05$). The end systolic and diastolic volumes presented significant reduction after HD in both age groups ($p < 0,001$), whereas EF kept stable. The referred findings are detailed in Table 2.

TABLE 2 – CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC DATA BEFORE AND AFTER HD WITHOUT MANEUVER ACCORDING TO AGE

Echocardiographic Data	Age (in years)		P	Age (in years)		P
	≤ 45			> 45		
	(n=14)			(n=18)		
	Before	After		Before	After	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD		Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Weight (Kg)	60,4 \pm 13,2	57,1 \pm 13,0	0,001	69,2 \pm 13,1	66,3 \pm 12,6	$< 0,001$
DBP (mmHg)	94,9 \pm 12,3	82,9 \pm 16,1	$< 0,001$	81,0 \pm 10,6	72,7 \pm 11,4	$< 0,001$
SBP (mmHg)	146,3 \pm 16,1	129,2 \pm 19,4	$< 0,001$	155,0 \pm 27,0	136,3 \pm 22,3	$< 0,001$
CF (bpm)	78,3 \pm 13,3	81,9 \pm 13,3	0,216	74,9 \pm 10,4	79,1 \pm 12,6	0,041
LVdiast (ml) S	97,9 \pm 19,0	73,1 \pm 15,9	$< 0,001$	98,7 \pm 32,8	68,6 \pm 22,5	$< 0,001$
LVsist (ml) S	37,5 \pm 10,7	28,2 \pm 9,8	$< 0,001$	35,6 \pm 15,8	23,9 \pm 10,6	$< 0,001$
EF (%) S	62,6 \pm 6,7	61,6 \pm 8,6	0,556	64,7 \pm 6,6	65,7 \pm 7,8	0,569

The echocardiographic data for diastolic function at baseline before and after HD can be found in Table 3

TABLE 3 – ECHOCARDIOGRAPHIC DATA OF DIASTOLIC FUNCTION WITHOUT AND WITH MANEUVER ACCORDING TO AGE

Echocardiographic Data	Age (in years)		P	Age (in years)		P
	≤ 45			> 45		
	(n=14)			(n=18)		
	Before	After		Before	After	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD		Mean \pm SD	Mean \pm SD	
MPD						
E (cm/s)	100,4 \pm 17,4	75,6 \pm 22,0	0,002	94,1 \pm 22,2	67,1 \pm 28,4	$< 0,001$
A (cm/s)	69,4 \pm 23,0	68,1 \pm 19,8	0,841	100,3 \pm 29,5	87,7 \pm 21,5	0,029
E/A (cm/s)	1,5 \pm 0,6	1,1 \pm 0,3	0,014	1,0 \pm 0,3	0,8 \pm 0,2	$< 0,001$
TDI						
E' (cm/s)	9,6 \pm 2,1	7,8 \pm 2,5	0,003	7,6 \pm 1,9	6,1 \pm 1,7	$< 0,001$
A' (cm/s)	8,7 \pm 2,3	8,1 \pm 2,0	0,075	9,7 \pm 2,1	9,1 \pm 1,9	0,090
E'/A' (cm/s)	1,2 \pm 0,4	1,0 \pm 0,4	0,023	0,8 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2	0,019

MPD: Mitral Pulsed-wave Doppler; TDI: Tissue Doppler Imaging

The echocardiographic data for diastolic function with the preload variation by leg lifting maneuver is presented in Table 4.

TABLE 4 – ECHOCARDIOGRAPHIC DATA OF DIASTOLIC FUNCTION WITH PRELOAD INCREASING BY LEG LIFTING ACCORDING TO AGE

Echocardiographic Data	Age (in years)						
	<= 45 (n=14)			P	> 45 (n=18)		
	Before	After	Before		After	P	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD			
MPD							
E (cm/s)	105,7 ± 15,8	84,3 ± 24,1	0,003	106,7 ± 27,0	81,6 ± 27,3	< 0,001	
A (cm/s)	75,6 ± 28,9	72,0 ± 20,3	0,659	101,1 ± 31,1	96,2 ± 26,1	0,201	
E/A (cm/s)	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,037	1,1 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,001	
TDI							
E' (cm/s)	10,0 ± 2,0	8,7 ± 2,3	0,035	8,1 ± 2,1	6,9 ± 1,4	0,015	
A' (cm/s)	8,0 ± 1,9	8,3 ± 2,2	0,472	9,5 ± 1,7	9,7 ± 1,5	0,420	
E'/A' (cm/s)	1,3 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,016	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,009	

MPD: Mitral Pulsed-wave Doppler; TDI: Tissue Doppler Imaging

The data referring to the E/A and E'/A' ratio at baseline, after maneuver for preload increase were: E/A increased in all individuals aged > 45, before or after HD, with preload increase maneuver, except those patients aged ≤ 45 before HD. E'/A' increased in all patients before the HD, at baseline or through preload increase, but, after HD, did not change, at any condition, i.e., at baseline or after preload increase maneuver. Data is presented in Table 5.

TABLE 5 – ECHOCARDIOGRAPHIC DATA OF RATIOS E/A AND E'/A' OF DIASTOLIC FUNCTION WITHOUT MANEUVER AND WITH INCREASING PRELOAD MANEUVER ACCORDING TO AGE AND HD MOMENT

Echocardiographic Data	Age (in years)						
	<= 45 (n=14)			P	> 45 (n=18)		
	Without maneuver	Preload increasing	Without maneuver		Preload increasing	P	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD			
BEFORE HD							
MPD							
E/A (cm/s)	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,5	0,949	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,010	
TDI							
E'/A' (cm/s)	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0,001	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,039	
AFTER HD							
MPD							
E/A (cm/s)	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,4	0,048	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,001	
TDI							

E'/A' (cm/s)	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,062	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,214
--------------	-----------	-----------	-------	-----------	-----------	-------

MPD: Mitral Pulsed-wave Doppler; TDI: Tissue Doppler Imaging HD: Hemodialysis

Figures 1 and 2 summarize the results demonstrated in previous tables.

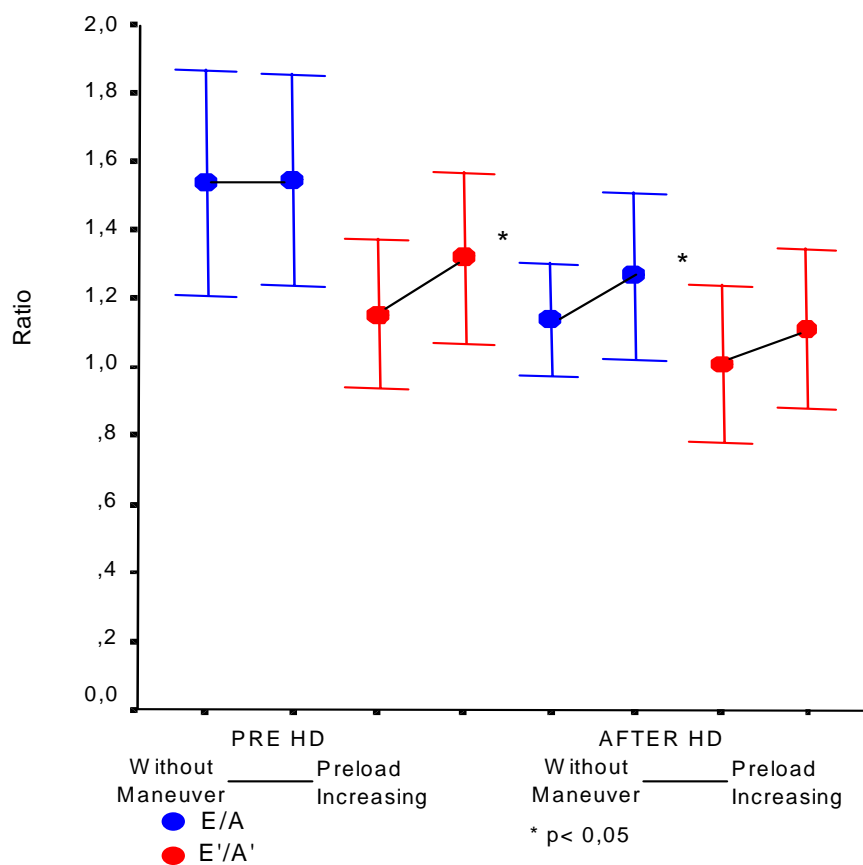


Figure 1 - Effect of leg lifting maneuver before and after HD on E/A and E'/A' ratios in age group ≤ 45 years old.

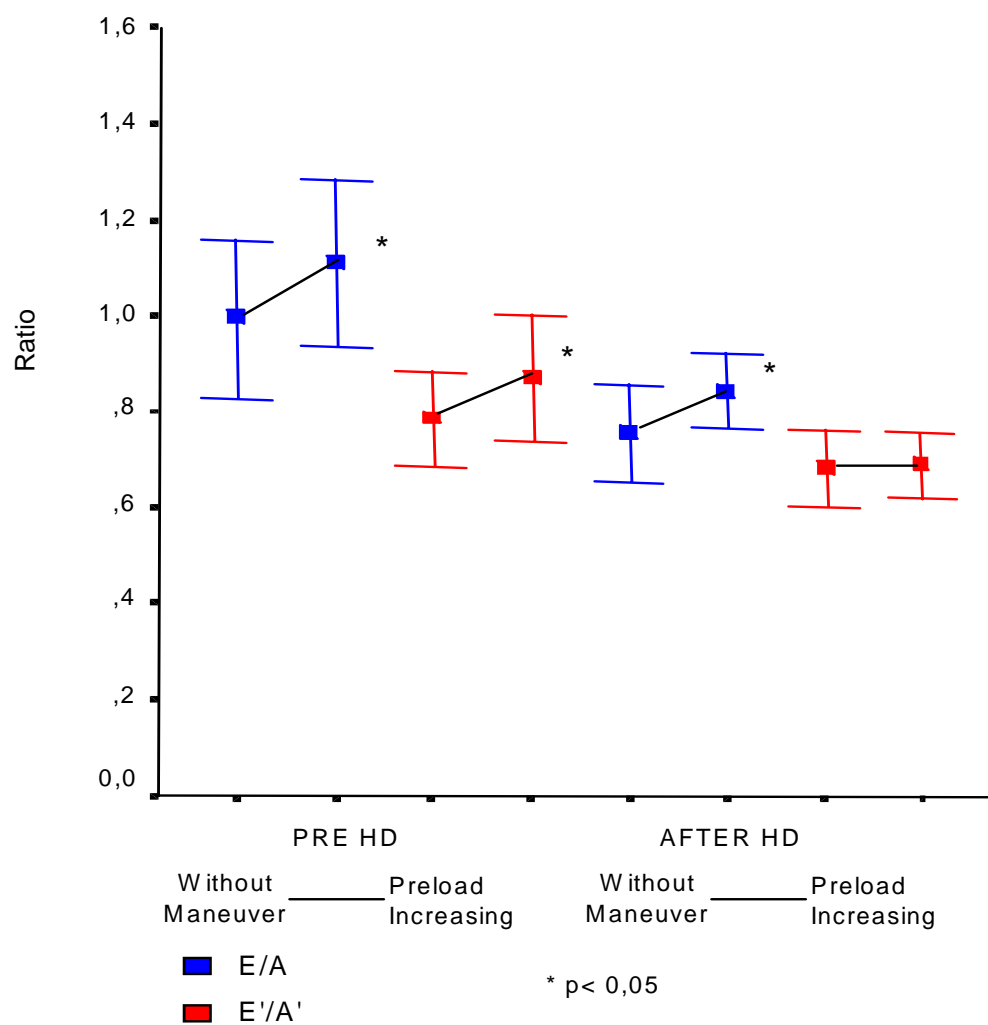


Figure 2 - Effect of leg lifting maneuver before and after HD on E/A and E'/A' ratios in age group > 45 years.

Discussion

LV diastolic function has been currently assessed by measuring transmitral flow velocities through the pulsed wave Doppler. However, those measures are typically preload dependent (13). Recently it has been proposed that the myocardial velocities evaluated through TDI are relatively load independent (5,10).

In a classic work, Sohn et al. (10) demonstrated that the infusion of physiologic solution for preload increasing or the administration of nitroglycerin for preload reducing, determined velocities changes in the transmitral flow, but not in the E' velocity of the mitral ring. The authors concluded that an E' velocity $< 8,5$ cm/s and a E'/A' ratio < 1 had an 88% sensitivity and a 65% specificity at detecting the pseudonormal filling pattern. In this study, the mitral ring velocities were measured at the basal septum, because it moves parallel to the ultrasonic beam and is less affected by the translational movement of the heart.

Garcia et al. (5), in a study including patients with several degrees of diastolic dysfunction, demonstrated that E' was the best index to differentiate patients with normal and pseudonormal relaxation, compared to other indexes of MPD or pulmonary flow evaluation.

In a recent study, it was emphasized that Doppler echocardiography can measure ventricular filling dynamics, whereas real indexes of intrinsic properties of diastolic ventricular chamber are not evaluated. However, it was stated that the non-invasive assessment through Doppler echocardiography demonstrates findings which are comparable to diagnostic suspect, being able to estimate LV filling pressures, as well as help in therapeutic management and provide diagnostic information (6).

Many recent studies have been carried out to evaluate the preload effects on TDI in the assessment of LV diastolic function. Most of them evaluated patients with CHF, who frequently present diastolic dysfunction, and whose dysfunction degree may be influenced by total volemic load (14). The referred studies estimated mitral ring velocities through TDI in those patients undergoing chronic HD program, with measurements performed immediately before and following dialytic process. The results of such studies are consistent with the pre-dialysis hypervolemia capacity to mask LV early diastolic filling alterations, resulting in transmitral flow pseudonormalization (15).

In the present study, TDI previously mentioned as relatively preload independent, demonstrated dependency characteristics which are similar to MPD. TDI is likely to be preload independent only within certain physiologic limitations. Regarding the demonstrated MPD preload dependency, as well as TDI, the latter in a lower degree; it is important to specify the volemic status, when measuring LV diastolic function in patients undergoing HD.

This study shows that it is more relevant to evaluate diastolic function in a relatively normovolemic status, at least one hour following HD, in agreement with previous studies. (14,15,16)

In the present study, patients were divided in two groups according to their age, (≤ 45 and > 45), considering the role of the natural diastolic dysfunction aging process, related to become more pronounced at 45 years old. According to Sohn et al. the E'/A' ratio inversion occurred during the decade of the 40's. (10)

The MPD and TDI measures in patients with CRF undergoing HD, were obtained one hour before and also one hour following hemodialysis, at baseline situation. In both these two different moments of volemic overload, an additional bedside maneuver was used to increase

preload by leg lifting, which is a proposal not previously studied, aiming at evaluating the role of the influence of the variable hemodynamic preload range, concomitantly to the evaluation through MPD and TDI, in demonstrating and stratifying diastolic function.

Finally, the present study confirmed that the E'/A' ratio obtained at basal septal segment of the mitral annulus, was stable, at any age, in individuals with chronic renal failure, undergoing regular hemodialysis and depleted. After an appropriate session such variable was found to be independent of preload change, in the evaluated conditions. The findings in which E/A ratio changed under leg lifting in all of the individuals aged > 45 , independently of the congestion level, confirm the pseudonormalization of the transmitral flow.

As a consequence and final suggestion, it can be assumed that the measurement of the variable E'/A' through tissue Doppler imaging in individuals at normal or almost normal volemic status, and the evaluation of the response of the E'/A' to the elevation of lower limbs, can detect the diastolic dysfunction degree additionally ranking its different evolution levels.

Limitations of the study The present study has some practical limitations: 1) once patients with LV alterations of synergy have been excluded, individuals with segmentar kynetic alterations are likely to present some abnormality in the analysed variables, which does not stand for the global ventricle behavior; 2) measurements of mitral annulus velocities through TDI were obtained considering basal posterior septum, once it has less influence from the heart translational movement, however, right ventricular function abnormalities can affect septum and this is the reason for the present approach (17); 3) the limitation of an inappropriate accoustic window should be considered, once it can affect the Doppler evaluation.

Future Studies Patients with CRF undergoing continuous HD suffer considerable liquid loss during dialysis, and intradialytic hypotension can occur because they present a more advanced

diastolic dysfunction degree and poorer clinical prognosis. Consequently, investigations to develop more accurate markers for detecting and grading diastolic dysfunction can prove to be very helpful to make the clinical management of such patients more adequate, aiming at the reduction of adverse events and more favorable prognosis.

Conclusion According to previous studies, it was observed that measures of the mitral annulus velocities through tissue Doppler imaging are preload-dependent, although in a lower degree than velocities measured through transmitral wave Doppler. However, they are certainly influenced by total volemic state. When associated to the simple bedside maneuver of sustained leg lifting for preload increase, the tissue Doppler imaging proves to be an effective technique to identify and stratify several degrees of diastolic dysfunction, since the evaluation is performed in patients with normal or near normal volemic state.

References

1. Vitarelli A, Gheorghede M. Diastolic Heart Failure: Standard Doppler Approach and Beyond. *Am J Cardiol* 1998;81(12A): 115G-121G.
2. Kessler KM. Heart Failure With Normal Systolic Function. Update of Prevalence, Differential Diagnosis, Prognosis, and Therapy. Editorials. *Arch Intern Med* 1988;148: 2109-11.
3. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 376-98.
4. Naqvi TZ. Diastolic Function Assessment Incorporating New Techniques in Doppler Echocardiography. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(2): 81-99.
5. Garcia MJ, Facc JD, Thomas JD et al. New Doppler Echocardiography Applications for the Study of Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 865-75.

6. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D et al. Diastolic Dysfunction. Can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8): 1543-9.
7. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ et al. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* 2000;18: 513-46.
8. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD et al. A Practical Approach to the Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17: 290-7)
9. Dincer I, Kumbasar D, Nergisoglu G et al. Assessment of left ventricular diastolic function with Doppler tissue imaging: Effects of preload and place of measurements. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18: 155-60.
10. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 474-80.
11. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1527-33.
12. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977;55:613-18.
13. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK et al. The noninvasive assessment of left ventricular Diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:246-70.
14. Agmon Y, Oh JK, McCarthy JT et al. Effect of Volume Reduction on Mitral Annulus Diastolic Velocities in Hemodialysis Patients. *Am J Cardiol* 2000;85: 665-8.
15. IE EHY, Vletter WB, Cate FJT et al. Preload dependence of New Doppler Techniques Limits Their Utility for Left Ventricular Diastolic Function Assessment in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 1858-62.

16. Hung KC, Huang HL, Chu CM et al. Evaluating Preload Dependence of a Novel Application in Assessment of Left Ventricular Diastolic Function During Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;43: 1040-6.
17. Shimizu Y, Massaki U, Shimizu H et al. Peak negative myocardial velocity gradient in early diastole as noninvasive indicator of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1418-25.

ANEXO I**Termo de Consentimento Para Realização de Ecocardiograma com Doppler Pulsado Tissular**

Estou ciente da necessidade de submeter-me ao Ecocardiograma solicitado por meu médico para avaliar se tenho algum tipo de alteração da função do meu coração. O exame será realizado no Laboratório de Ecocardiograma da Unidade de Métodos Não Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O objetivo deste estudo médico é detectar possíveis benefícios que este novo recurso não disponível em todos os aparelhos que fazem ecocardiograma poderia ou não trazer para avaliação de meu coração. Este exame não acrescenta nenhum risco adicional para minha saúde, somente prolongando o tempo de exame e o número dos mesmos a serem realizados (no máximo 3).

O equipamento será operado por médicos treinados que acompanharão todo o procedimento. O exame poderá ser interrompido a qualquer momento pelo paciente ou pela equipe médica, assim que julgar necessário.

Meus direitos em não fornecer informações a pessoas não ligadas a esta pesquisa e o sigilo profissional serão respeitados, bem como o acesso ao resultado das mesmas. Meu bem-estar é promovido pelo cuidado da equipe médica e por tratamento de emergência, caso necessário.

Finalmente, eu consinto que meu nome seja registrado para possíveis seguimentos futuros e concordo em participar de forma voluntária deste projeto.

Data: ____/____/____

Paciente ou Responsável

Fone para contato: 2101-8287