

ARTIGO ORIGINAL

Fluido torácico total – um possível determinante da eficácia ventilatória em doentes com insuficiência cardíaca

Bruno Tereno Valente*, Joana Feliciano, Rui Soares, Alexandra Toste, Filipa Ferreira, Hamad Hamad, Ninel Santos, Sofia Silva, Ana Abreu, Rui Ferreira

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Recebido a 10 de março de 2010; aceite a 11 de maio de 2011

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência cardíaca;
Prova de esforço;
Eficácia ventilatória;
Cardiografia
de impedância;
Fluido torácico total

Resumo

A eficácia ventilatória, avaliada por prova de esforço cardiorrespiratória (PECR), tem um importante valor prognóstico em doentes (dts) com insuficiência cardíaca crónica (ICC) por disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE). Os seus determinantes mantêm-se, contudo, controversos.

Objectivo: Investigar a eventual correlação entre parâmetros de eficácia ventilatória, obtidos por PECR, e o valor do fluido torácico total (FTT), avaliado por bioimpedância eléctrica torácica (BET), em dts com ICC por DSVE.

Métodos: Estudámos 120 dts com ICC por DSVE, referenciados ao nosso laboratório para PECR – 76% do sexo masculino, idade $52,1 \pm 12,1$ anos, 37% de etiologia isquémica, fracção de ejeção ventricular esquerda $27,6 \pm 7,9\%$, 83% em ritmo sinusal, 96% sob iECA e/ou ARAL, 79% sob beta-bloqueante e 20% tratados com dispositivo de ressincronização cardíaca. Os dts efectuaram PECR, em tapete rolante, protocolo de Bruce modificado, sendo considerados para análise, como parâmetro de capacidade funcional, o consumo de oxigénio de pico (VO_{2p}) e, como parâmetros de eficácia ventilatória, o declive (d) da relação entre ventilação minuto (VE) e produção de CO_2 (VCO_2) e o valor do VE/VCO_2 no limiar anaeróbico (LANA). Os estudos por BET, média de 20 minutos de aquisição, foram efectuados após 15 minutos de repouso, em posição supina, imediatamente antes das PECR, sendo analisado o valor do FTT.

Resultados: O valor do FTT variou entre 20,6 e 45,8 $k\Omega m^{-1}$, média = 32,2, DP = 5,7, mediana = 32,7, o de VO_{2p} entre 8,9 e 40,6 ml/kg/min, média = 21,0, DP = 6,2, mediana = 20,2, o do dVE/VCO_2 entre 19,8 e 60,7, média = 30,7, DP = 7,9, mediana = 29,1 e o do VE/VCO_2 no LANA entre 21 e 62, média = 33,1, DP = 7,5, mediana = 31,5. Por regressão linear, o FTT não se correlacionou com o VO_{2p} – $r = 0,05$, $p = 0,58$ – mas apresentou correlação com os parâmetros de eficácia ventilatória analisados: $r = 0,20$, $p = 0,032$, $r^2 = 0,04$ com dVE/VCO_2 e $r = 0,25$, $p = 0,009$, $r^2 = 0,06$ com VE/VCO_2 no LANA.

Conclusão: O FTT correlaciona-se com os parâmetros de eficácia ventilatória, avaliados por PECR, em dts com ICC por DSVE, o que indica que poderá ser um dos seus determinantes.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: bvalente@lycos.com (B.T. Valente).

KEYWORDS

Heart failure;
Exercise testing;
Ventilatory efficiency;
Impedance
cardiography;
Thoracic fluid content

Thoracic fluid content – a possible determinant of ventilatory efficiency in patients with heart failure

Abstract

Ventilatory efficiency, evaluated by cardiopulmonary exercise testing (CPET), has considerable prognostic value in patients with chronic heart failure (CHF) due to left ventricular systolic dysfunction (LVSD). Its determinants nevertheless remain controversial.

Aim: To investigate the possible correlation between parameters of ventilatory efficiency obtained by CPET and thoracic fluid content (TFC), assessed by thoracic electrical bioimpedance (TEB), in patients with CHF due to LVSD.

Methods: We studied 120 patients with LVSD and CHF, referred to our laboratory for CPET: 76% male, age 52.1 ± 12.1 years, 37% of ischemic etiology, left ventricular ejection fraction $27.6 \pm 7.9\%$, 83% in sinus rhythm, 96% receiving ACEIs and/or ARBs and 79% beta-blockers, and 20% treated with a cardiac resynchronization device. TEB studies were performed after 15 minutes of rest, prior to symptom-limited treadmill CPET, using the modified Bruce protocol. CPET-derived peak oxygen consumption (pV_{O_2}), the slope of the relationship between minute ventilation (VE) and carbon dioxide production (VCO_2), VE/VCO_2 at the anaerobic threshold (AT), and TFC assessed by TEB were considered for analysis.

Results: TFC ranged between 20.6 and 45.8 $k\Omega^{-1}$, mean 32.2, SD=5.7, median 32.7, pV_{O_2} 8.9-40.6 ml/kg/min, mean 21.0, SD 6.2, median 20.2, VE/VCO_2 slope 19.8-60.7, mean 30.7, SD 7.9, median 29.1 and VE/VCO_2 at AT 21-62, mean 33.1, SD 7.5, median 31.5. By linear regression, TFC did not correlate with pV_{O_2} ($r=0.05$, $p=0.58$), but showed correlation with parameters of ventilatory efficiency: $r=0.20$, $p=0.032$, $r^2=0.04$ for VE/VCO_2 slope and $r=0.25$, $p=0.009$, $r^2=0.06$ for VE/VCO_2 at AT.

Conclusion: TFC correlates with CPET parameters of ventilatory efficiency in patients with CHF due to LVSD, suggesting that it may be one of its determinants.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A capacidade funcional e a eficácia ventilatória determinadas por prova de esforço cardiorrespiratória (PECR) têm valor prognóstico estabelecido em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC) por disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE)^{1,2}. A capacidade funcional é sobretudo avaliada pelo consumo máximo de oxigénio (VO_{2max}). A avaliação da eficácia ventilatória baseia-se na análise da relação entre a ventilação minuto (VE) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) – VE/VCO_2 ou equivalente ventilatório do CO_2 , na prática, a quantidade de ar que é necessário expirar para expirar um litro de CO_2 .

Os determinantes da capacidade funcional são múltiplos, salientando-se a interacção entre as funções pulmonar, cardíaca e muscular esquelética, sendo também influenciada pela idade, sexo, massa muscular e estado de condicionamento¹. De qualquer modo, apesar da sua dependência de múltiplos factores, no indivíduo sem patologia pulmonar ou muscular esquelética e não descondicionado o VO_{2max} fornece uma medição indirecta do débito cardíaco, estando, inclusivamente, estabelecidas fórmulas que os correlacionam^{1,3,4}.

Embora o determinante mais importante da eficácia ventilatória seja a correlação entre ventilação e perfusão², os mecanismos que contribuem para a sua diminuição em doentes com ICC mantêm-se controversos⁵.

A bioimpedância eléctrica torácica (BET) aparece na década de 60 no contexto do programa espacial da NASA⁶, como método não invasivo de monitorização hemodinâmica contínua. Baseia-se no uso de corrente eléctrica de alta-frequência e baixa amplitude para calcular a impedância do fluxo de electricidade através do tórax. Mede alterações instantâneas, batimento a batimento, da impedância eléctrica e, através de algoritmos, infere parâmetros como o volume sistólico, o débito cardíaco e o fluido torácico total (FTT), entre outros. A última geração de aparelhos de BET tem vindo a ganhar relevo, com estudos comprovando a sua eficácia em várias patologias e correlação com determinações invasivas⁷⁻⁹.

O FTT, um novo parâmetro avaliado de forma não invasiva por BET, é um indicador do volume total de fluidos no tórax, tanto intra como extracelulares, em particular a nível do pulmão¹⁰. Na ausência de derrame pleural e/ou pericárdico significativos, pode ser usado como um medidor indirecto da perfusão pulmonar.

Objectivo

Investigar a eventual correlação entre parâmetros de eficácia ventilatória, obtidos por PECR, e o valor do FTT, avaliado por BET, em doentes com ICC por DSVE.

Métodos

Estudámos 120 doentes, 91 (76%) do sexo masculino, com ICC por DSVE, 76 (63%) de causa não isquémica e 44 (37%) de etiologia isquémica, referenciados ao nosso laboratório para realização duma primeira PECR.

Foram incluídos apenas doentes que apresentavam, em estudo ecocardiográfico efectuado nos 30 dias prévios, fracção de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$, e excluídos os que se encontravam em classe funcional IV da *New York Heart Association* (NYHA) e os que apresentassem doenças que limitassem a realização de exercício físico ou patologia pulmonar, renal ou hepática moderada a grave. A presença de doença pulmonar moderada ou grave foi, maioritariamente, excluída pela história clínica, observação e radiografia do torax, já que apenas em 24 doentes (20%) foi efectuada espirometria, que não apresentou alterações significativas.

A idade média foi $52,1 \pm 12,1$ anos (21 a 77), o índice de massa corporal $26,4 \pm 4,1$ kg/m² (17,6 a 37,6), a dimensão telediastólica do ventrículo esquerdo $39,5 \pm 5,8$ mm/m² (31,9 a 57,0) e a fracção de ejeção ecocardiográfica ventricular esquerda $27,5 \pm 8,0\%$ (10 a 40%). Oitenta e três por cento dos doentes encontravam-se em ritmo sinusal. De acordo com o registo do médico referenciador para a PECR, 80,8% dos doentes encontravam-se em classe funcional \leq II da NYHA. O valor médio da creatinina sérica foi de $1,10 \pm 0,40$ mg/dL (0,6 a 2,0), o da hemoglobina $13,7 \pm 1,5$ g/dL (10,9 a 17,5) e o de NT-proBNP $2163,5 \pm 2387,8$ pg/mL (54,8 a 10924,0). Noventa e seis por cento dos doentes estavam medicados com inibidor da enzima de conversão da angiotensina e/ou antagonista dos receptores da angiotensina, 89% com furosemida e/ou tiazida, 79% com bloqueador beta, 68% com espironolactona, 45% com digoxina e 20% tratados com dispositivo de ressincronização cardíaca. As características da população estudada são resumidas na Tabela.

Metodologia da PECR

Os doentes efectuaram uma PECR máxima, limitada por sintomas, em tapete rolante computadorizado, segundo o protocolo de Bruce modificado. Foi utilizado um sistema *SensorMedics Vmax 229 (Yorba Linda, Calif.)* para análise dos gases respiratórios e monitorização contínua de 12 derivações electrocardiográficas. O equipamento foi calibrado antes de cada procedimento. A recolha e análise dos gases respiratórios foram iniciadas três minutos antes do começo do esforço, com o doente em ortostatismo, e manteve-se, tal como a monitorização electrocardiográfica, até ao sexto minuto da recuperação. Foi medida a tensão arterial em repouso, antes de cada incremento, no pico de esforço e ao primeiro, terceiro e sexto minuto da recuperação.

O VO_2 , o VCO_2 e a VE foram medidos continuamente, ciclo a ciclo. Foi definido como $VO_{2,max}$ a média do VO_2 nos últimos 30 segundos de prova. O declive da rampa VE/VCO_2 (dVE/VCO_2) foi calculado pelo computador do sistema.

Os doentes foram encorajados a efectuar exercício até uma razão VCO_2 / VO_2 (quociente respiratório) $\geq 1,09$. O limiar anaeróbico (LANA), determinado pelo método do *V-slope* e corrigido, quando considerado necessário,

Tabela Características da população estudada (n = 120 doentes)

Idade (anos)	52,1 \pm 12,1
Sexo masculino – n° (%)	91 (76%)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,4 \pm 4,1
Etiologia não isquémica – n° (%)	76 (63%)
Classe funcional \leq NYHA II – n° (%)	97 (81%)
Ritmo sinusal – n° (%)	100 (83%)
Dimensão telediastólica do VE (mm/m ²)	39,5 \pm 5,8
Fracção de ejeção do VE (%)	27,5 \pm 8,0
Creatinina sérica (mg/dL)	1,10 \pm 0,40
Hemoglobina (g/dL)	13,7 \pm 1,5
NT-proBNP (pg/mL)	2163,5 \pm 2387,8
Terapêutica	
IECA e/ou ARA – n° (%)	115 (96%)
Furosemida e/ou tiazida – n° (%)	107 (89%)
Bloqueador beta – n° (%)	95 (79%)
Espironolactona – n° (%)	82 (68%)
Digoxina – n° (%)	54 (45%)
TRC – n° (%)	24 (20%)

ARA: antagonista do receptor da angiotensina; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapêutica de ressincronização cardíaca; VE: ventrículo esquerdo.

utilizando o método do equivalente ventilatório do O₂, foi atingido por todos os doentes.

Em nenhum caso ocorreu alteração da pressão arterial, arritmia, angor ou alteração electrocardiográfica que motivasse a interrupção da prova, de acordo com os critérios referenciados nas normas internacionais¹¹, pelo que todos os estudos foram interrompidos por fadiga ou dispneia impedindo subjectivamente o doente de continuar o esforço.

Não foi interrompida a medicação habitual do doente antes da prova.

Analisámos o $VO_{2,max}$ (ml/kg/min) e, como parâmetros de eficácia ventilatória, o dVE/VCO_2 e o valor da razão VE/VCO_2 no LANA.

Metodologia da BET

Os estudos de BET (sistema [®]BioZ ICG Monitor, Cardio-Dynamics) foram efectuados imediatamente antes das PECR, com os doentes em decúbito dorsal e com os sensores colocados no pescoço e parede lateral do tórax. A média de aquisição de dados foi de 20 minutos.

Foi considerado para análise, no presente estudo, o valor do FTT (kOhm⁻¹).

Nenhum doente apresentava derrame pleural ou pericárdico (por avaliação clínica, radiografia do torax e ecocardiografia), que influenciariam a avaliação do FTT, nem insuficiência aórtica superior a ligeira, que inviabilizaria a avaliação por BET.

Análise estatística

Os resultados das variáveis analisadas são apresentados sob a forma de média \pm 1 desvio padrão (DP) e mediana.

As correlações entre variáveis foram testadas utilizando a correlação de Pearsons, dado estas apresentarem uma distribuição normal. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$. Foi calculado o coeficiente de determinação (r^2) para os resultados obtidos.

Recorreu-se às curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dos modelos de regressão logística para avaliar a qualidade das correlações obtidas através do cálculo da área abaixo da curva (AUC) e para determinar o eventual *cut-off* do FTT para os parâmetros da PECR analisados.

Resultados

O valor do FTT variou entre 20,6 e 45,8 kOhm^{-1} , média = 32,2, DP = 5,7, mediana = 32,7. Os valores obtidos para os parâmetros da PECR analisados foram: VO_2max (8,9 a 40,6 ml/kg/min) – média = 21,0, DP = 6,2, mediana = 20,2; dVE/VCO_2 (19,8 a 60,7) – média = 30,7, DP = 7,9, mediana = 29,1; VE/VCO_2 no LANA (21 a 62) – média = 33,1, DP = 7,5, mediana = 31,5.

Por regressão linear, os parâmetros da PECR apresentaram uma forte correlação entre si: VO_2max versus dVE/VCO_2 – $r = 0,64$, $p < 0,001$; VO_2max versus VE/VCO_2 no LANA – $r = 0,66$, $p < 0,001$; dVE/VCO_2 versus VE/VCO_2 no LANA – $r = 0,88$, $p < 0,001$.

O FTT não se correlacionou com o VO_2max ($r = 0,05$, $p = 0,58$), mas apresentou uma correlação com os parâmetros de eficácia ventilatória analisados: $r = 0,20$, $p = 0,032$, $r^2 = 0,04$ com dVE/VCO_2 e $r = 0,25$, $p = 0,009$, $r^2 = 0,06$ com VE/VCO_2 no LANA (Figura 1).

Utilizámos curvas ROC para avaliar a qualidade das correlações obtidas entre o FTT determinado por BET e os parâmetros de eficácia ventilatória obtidos por PECR. Para um valor de $\text{dVE/VCO}_2 \geq 34$, a AUC foi de 0,70, com um intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,59 a 0,81 (Figura 2). Um valor de $\text{FTT} > 35,9$ apresentou uma sensibilidade de 60% e

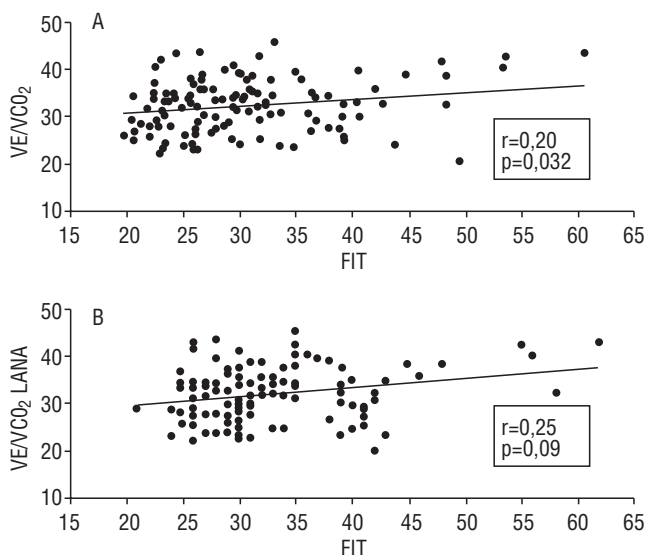


Figura 1 A: Correlação entre FTT e dVE/VCO_2 ; B: correlação entre FTT e VE/VCO_2 LANA (abreviaturas no texto).

especificidade de 80% para $\text{dVE/VCO}_2 \geq 34$. Para VE/VCO_2 no LANA ≥ 34 , AUC = 0,74 e IC95% = 0,65 a 0,84 (Figura 2). Um valor de $\text{FTT} > 34,9$ apresentou uma sensibilidade de 65% e especificidade de 84% para VE/VCO_2 no LANA ≥ 34 .

Discussão

Neste estudo encontrámos uma correlação, apesar de ter um fraco valor estatístico, entre o valor em repouso do FTT e os parâmetros da PECR que avaliam a eficácia ventilatória. O FTT pode ser usado como um medidor indirecto da perfusão pulmonar e num estudo prévio, efectuado pelo nosso grupo, estabelecemos uma correlação significativa entre o FTT e a pressão capilar pulmonar (PCP)⁹. Assim, estes resultados estão de acordo com os obtidos por Reindl et al.¹² que demonstraram uma correlação positiva entre os valores em repouso da PCP e da pressão arterial pulmonar e o dVE/VCO_2 .

Também Lewis et al.⁵ encontraram uma correlação significativa entre o valor em repouso da PCP e o dVE/VCO_2 . O aumento crónico das pressões de enchimento do

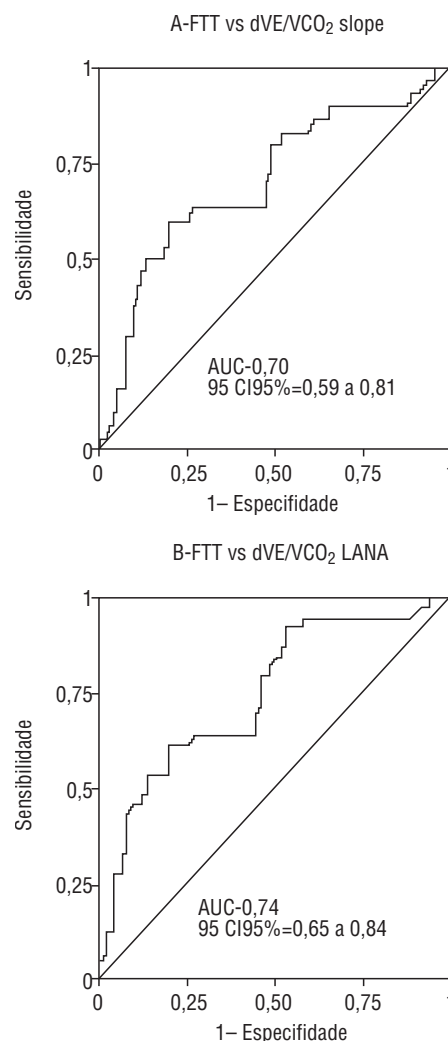


Figura 2 Curvas ROC. A: FTT vs dVE/VCO_2 ; B: FTT vs VE/VCO_2 LANA (abreviaturas no texto).

ventrículo esquerdo podem contribuir para uma inadequada vasodilatação pulmonar e a um valor elevado da razão entre espaço morto ventilado e volume corrente (V_D/V_T) durante o exercício, através duma remodelagem da vasculatura pulmonar. Contudo, estes autores também demonstraram a inexistência de correlação entre o dVE/VCO_2 e o valor da PCP obtida durante o exercício, sugerindo que a eficácia ventilatória não é ditada, simplesmente, por mudanças agudas da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo durante o esforço. Para estes autores, também alterações no tônus vasomotor pulmonar e a função ventricular direita poderão ser determinantes importantes da eficácia ventilatória em doentes com ICC.

Tem sido discutido o papel do aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores musculares na hiperventilação ao esforço em doentes com ICC¹³⁻¹⁵. O «ergoreflexo», que estará aumentado nestes doentes, é um complexo reflexo metabólico pelo qual quimiorreceptores dos músculos periféricos, sensíveis a bioprodutos metabólicos locais produzidos durante o exercício, iniciam um reflexo neuronal que leva à hiperventilação⁵. Embora ainda esteja por definir com precisão a contribuição relativa do ergoreflexo para a ventilação excessiva, Guazzi et al.¹⁶ demonstraram que a administração a longo prazo de sildenafil em doentes com ICC leva a uma atenuação deste reflexo e a uma melhoria do dVE/VCO_2 .

Em resumo, a eficácia ventilatória em doentes com ICC apresenta múltiplos determinantes. Neste estudo, demonstrámos que também se correlaciona com o valor do FTT avaliado por BET. Consideramos que o valor deste novo parâmetro não se esgota na sua correlação com a PCP. O FTT é um indicador do volume total dos fluidos torácicos, extra ou intracelulares e permite avaliar, de forma fiável e melhor que os parâmetros hemodinâmicos tradicionais, as suas variações¹⁰. Okawa et al., num estudo em doentes com enfarte agudo do miocárdio, também encontraram uma correlação significativa entre o valor do FTT e da PCP, que foram independentes do índice cardíaco¹⁷. No entanto, os seus resultados sugerem que o FTT é um melhor preditor do grau de congestão pulmonar, em particular se o valor da PCP for inferior a 18 mmHg.

Foi nosso objectivo avaliar a eventual correlação entre o FTT obtido por BET e os parâmetros de eficácia ventilatória determinados por PECR. No entanto, também analisámos o $VO_2\max$ e, nas avaliações por BET efectuadas antes das PECR, também foi determinado o valor do débito cardíaco (DC). Apesar do $VO_2\max$ apresentar, como esperado, uma forte correlação com os parâmetros de eficácia ventilatória não foi encontrada correlação significativa com o FTT, sugerindo que este não é um determinante do $VO_2\max$. O DC avaliado, em repouso, por BET apresentou um valor médio de $4,5 \pm 1,2$ l/min (1,9 a 8,1). Não encontrámos correlação significativa do DC com o FTT ($r = 0,156$, $p = 0,10$), nem com o dVE/VCO_2 ($r = 0,169$, $p = 0,07$) ou com o VE/VCO_2 no LANA ($r = 0,118$, $p = 0,23$), sendo apenas significativa com o $VO_2\max$ ($r = 0,208$, $p = 0,023$). Embora não estando incluídos no objectivo deste estudo, estes resultados reforçam o conceito do DC, mesmo o avaliado em repouso, ser um dos determinantes do $VO_2\max$ ^{1,3,4}.

A maioria dos estudos que procuram encontrar correlações entre parâmetros hemodinâmicos, obtidos de forma invasiva ou não invasiva, com a capacidade funcional e a eficácia

ventilatória avaliadas por PECR, baseiam-se na análise de parâmetros hemodinâmicos em repouso. Curiosamente, quando são analisados parâmetros hemodinâmicos obtidos durante o esforço, estes ou não se correlacionam – com excepção do $VO_2\max$ e o DC – com as variáveis da PECR⁵ ou não apresentam valor prognóstico adicional¹. Este dado controverso poderá ser explicado pelos múltiplos determinantes dos parâmetros avaliados na PECR, uma vez que integram a reserva cardíaca com a função/disfunção muscular esquelética, pulmonar e endotelial. A correlação da eficácia ventilatória avaliada pelo dVE/VCO_2 com variáveis hemodinâmicas obtidas em repouso poderá ser menos controversa, dada a constância deste parâmetro a partir de níveis submáximos de esforço.

Consideramos como principais limitações a este estudo não ter sido efectuada espirometria, nem avaliada a evolução do valor do FTT durante o exercício.

Conclusão

O FTT, determinado por BET, correlaciona-se com os parâmetros de eficácia ventilatória avaliados por PECR em doentes com ICC por DSVE, o que indica que poderá ser um dos seus determinantes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K. Peak VO_2 : a simple yet enduring standard. *Circulation*. 2000;101:1080-2.
2. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke D, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*. 2000;101:2803-9.
3. Lang C, Karlin P, Haythe J, et al. Ease of noninvasive measurement of cardiac output coupled with peak VO_2 determination at rest and during exercise in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99:404-5.
4. Chomsky DB, Lange CC, Rayos GH, et al. Hemodynamic exercise testing: a valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation*. 1996;94:3176-83.
5. Lewis GD, Shah RV, Pappagianopoulos PP, et al. Determinants of ventilatory efficiency in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1:227-33.
6. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, et al. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Med*. 1966;37:1208-12.
7. Drazner M, Thompson B, Rosenberg P, 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;89:993-5.
8. Albert NM, Hail MD, Li J, et al. Equivalence of the bioimpedance and thermodilution methods in measuring cardiac output in hospitalized patients with advanced, decompensated chronic heart failure. *Am J Critical Care*. 2004;13:469-79.
9. Feliciano J, Soares RM, Alves S, et al. Pulmonary capillary pressure determined by thoracic electrical bioimpedance. *Eur Heart J*. 2005(suppl);abst.:P1186.

10. Van de Water JM, Mount BE, Chandra KM, et al. TFC (thoracic fluid content): a new parameter for assessment of changes in chest fluid volume. *Am Surg*. 2005;71:81-6.
11. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:260-315.
12. Reindl I, Wernecke K, Opitz C, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary constriction. *Am Heart J*. 1998;136:778-85.
13. Scott A, Francis D, Davies L, et al. Contribution of skeletal muscle 'ergoreceptors' in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol*. 2000;529:863-70.
14. Scott A, Wensel R, Davos C, et al. Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure: a putative role for prostaglandins in reflex ventilatory control. *Circulation*. 2002;106:214-20.
15. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104:2324-30.
16. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2136-44.
17. Okawa H, Suzuki A, Sakai I, et al. Evaluation of thoracic fluid contents in patients with acute myocardial infarction. *Critical Care*. 2000;4(Suppl 1):P3. doi:10.1186/cc723.