

DESEMPENHO DA ECOGRAFIA PULMONAR E DO EXAME FÍSICO
EM COMPARAÇÃO COM O CATETERISMO CARDÍACO DIREITO
PARA RASTREAMENTO DE CONGESTÃO PULMONAR EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

Dissertação de Mestrado

Fernanda München Barth

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**DESEMPENHO DA ECOGRAFIA PULMONAR E DO EXAME FÍSICO
EM COMPARAÇÃO COM O CATETERISMO CARDÍACO DIREITO
PARA RASTREAMENTO DE CONGESTÃO PULMONAR EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA**

Autor: Fernanda München Barth
Prof.a Orientadora: Dra. Andréia Biolo

*Dissertação submetida com o requisito para
obtenção do grau de Mestre ao Curso de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Área de
Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre
2019

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai Darci e a minha mãe Iara por me guiarem desde sempre, me incentivando e me apoiando em todas as minhas escolhas, possibilitando que eu me tornasse o que sou hoje.

Ao meu namorado Leonardo, por toda a ajuda, amor, parceria e companheirismo desde sempre e para sempre.

A minha família e aos meus amigos por todos os momentos de ausência.

À professora Andréia Biolo por todos os ensinamentos nestes últimos 5 anos de formação em cardiologia e pela excelente orientação neste mestrado, sempre me incentivando de forma positiva e me inspirando como um exemplo de dedicação à profissão e à família.

Ao Dr Luis Beck por todos os ensinamentos, conselhos, confiança e incentivo em diversos momentos, desde a residência em cardiologia às conquistas após a mesma.

A todos os professores que tive em minha vida por terem contribuído na minha formação desde o princípio.

Aos acadêmicos Eduarda Chiesa, Ingrid Debaco e Maurício Butzke que me ajudaram do início ao fim, tornando possível a realização deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, do Hospital São Francisco e do Hospital Moinhos de Vento pela amizade, pela torcida e por todas as trocas de plantões que me possibilitaram concluir esta etapa da minha vida.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, instituição de excelência em ensino e pesquisa, aonde desenvolvi toda a minha formação em cardiologia, com muito orgulho.

Aos pacientes, que são a principal motivação para a constante busca por conhecimentos e aperfeiçoamentos.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	7
RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1. Insuficiência Cardíaca.....	14
2.2. Insuficiência Cardíaca Avançada.....	15
2.3. Insuficiência Cardíaca e Congestão Pulmonar.....	16
2.4. Exames complementares para a avaliação de congestão.....	18
2.5. Ultrassom Pulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca.....	20
2.6. O cateterismo cardíaco direito e a avaliação de congestão em pacientes com IC.	25
3. JUSTIFICATIVA	28
4. OBJETIVOS.....	29
4.1. Geral.....	29
4.2. Específicos	29
5. REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E DA REVISÃO DE LITERATURA	30
6. ARTIGO EM INGLÊS.....	35
ABSTRACT	36
BACKGROUND	37
METHODS.....	38
Study design and population.....	38
Clinical assessment.....	38
Natriuretic peptide analysis	38
Lung ultrasound.....	39
Hemodynamic assessments.....	39
Complementary examinations.....	39
STATISTICAL ANALYSIS	40
RESULTS	40
Clinical characteristics.....	40
Evaluation of congestion and hemodynamic parameters.	43
Hemodynamic findings and pulmonary congestion patterns, stratified by number of B-lines.....	44
Correlation among LUS, NT-proBNP, and hemodynamic findings.	45
Comparison of several parameters to evaluate congestion.....	46
DISCUSSION	47
LIMITATIONS OF THE STUDY	50
CONCLUSIONS.....	50
REFERENCES.....	51
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
ANEXOS.....	56
ANEXO A	57

ANEXO B	61
APÊNDICE.....	62
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADHERE = Acute Decompensated Heart Failure National Registry

AHA = American Heart association

AVDS = Analog-Visual Dyspnea Scale

BREATHE = Brazilian Registry of Acute Heart Failure

BNP = Brain Natriuretic Peptide

CCD = Cateterismo Cardíaco Direito

CI = Cardiac Index

CCS = Clinical Congestion Score

DC = Débito Cardíaco

dPAP = diastolic pulmonary artery pressure

DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECC = Escore Clínico de Congestão

E/e' = Velocidade de fluxo transmitral [E]/velocidade precoce diastólica do Doppler tissular [e']

HF = Heart Failure

HFrEF = Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

IC = Insuficiência Cardíaca

ICU = Intensive Care Unit

IECA – Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

LUS = Lung Ultrasound

mPAP = mean pulmonary artery pressure

NT-proBNP = amino-terminal portion of B-type natriuretic peptide

NYHA = New York Heart Association

PAD = Pressão no Átrio direito

PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure

PDFVE = Pressão Diastólica Final do Ventrículo Esquerdo

PiCCO = Pulse Contour Cardiac Output

PN = Peptídeo Natriurético

POAP = Pressão de Oclusão na Artéria Pulmonar

PVJ = Pressão Venosa Jugular

PVR = Pulmonary Vascular Resistance

RAP = Right Atrial Pressure

RHC = Right Heart Catheterization

RVP = Resistência Vascular Pulmonar

SD = Standard Deviation

sPAP = systolic pulmonary artery pressure

UP = Ultrassom Pulmonar

UTI = Unidade de Tratamento Intensivo

VE = Ventrículo Esquerdo

VE/VCO₂ slope = regression slope relating minute ventilation to carbon dioxide output

VO₂ = consumo de oxigênio / oxygen uptake

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica, que tem como importante componente a congestão pulmonar. No entanto, em estágios avançados da doença, os sintomas relatados podem significar congestão hemodinâmica ou apenas baixo débito cardíaco, dificultando o adequado manejo clínico neste grupo de pacientes. A ultrassonografia pulmonar (UP) tem se mostrado uma ferramenta útil na avaliação de congestão, podendo auxiliar na decisão terapêutica. Neste estudo, objetivamos avaliar o desempenho da UP associada ao exame físico e ao valor do NT-proBNP na detecção de congestão em pacientes com IC avançada em avaliação para transplante cardíaco em comparação com os achados hemodinâmicos do cateterismo cardíaco direito. A presença de congestão foi avaliada pelo número de linhas B visualizadas na UP, pelos achados do exame físico através do escore clínico de congestão (ECC) e pelo valor do NT-proBNP. Vinte e três indivíduos ($55 \pm$ anos; 56% mulheres) foram arrolados entre 2017 e 2018. Houve uma correlação inversa significativa entre linhas B e o índice cardíaco, mas não houve correlação significativa entre linhas B e pressão de oclusão na artéria pulmonar (POAP). De outra parte, o NT-proBNP exibiu correlação significativa positiva com POAP e inversa com o índice cardíaco. Em um diagrama de venn combinando UP, ECC e NT-proBNP, 18 indivíduos (78,3%) apresentaram congestão em pelo menos um parâmetro, mas somente três pacientes apresentaram congestão em todos os métodos. De acordo com esses achados, parece que nenhum marcador isolado de congestão pode prever os achados do cateterismo cardíaco direito nesse grupo de pacientes, mas a evidência da correlação inversa entre o número de linhas B e o índice cardíaco pode sugerir uma relação com a gravidade da IC.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca avançada, congestão pulmonar, ultrassonografia pulmonar

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a clinical syndrome, which has as its main component pulmonary congestion. However, in advanced stages of the disease, the reported symptoms may mean hemodynamic congestion or only low cardiac output, making it difficult to adequately handle this group of patients. Lung ultrasound (LUS) has been shown to be a useful tool in the evaluation of congestion, and may help in the therapeutic decision. In this study, we aimed to evaluate the LUS performance associated with the physical examination and the NT-proBNP value in comparison to the hemodynamic findings of right heart catheterization in the detection of congestion in patients with advanced HF referred for evaluation for heart transplantation. The presence of congestion was evaluated by the number of B-lines visualized in LUS, physical examination findings and NT-proBNP value. Twenty-three subjects ($55 \pm 56\%$ female) were enrolled between 2017 and 2018. There was a significant inverse correlation between B-lines and cardiac index (CI), but there was no significant correlation between B-lines and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). On the other hand, NT-proBNP showed a significant positive correlation with PCWP and inversely with the CI. In a venn diagram combining LUS, CCS and NT-proBNP, 18 individuals (78.3%) presented congestion in at least one parameter, but only three patients presented congestion in all methods. According to these findings, no single congestive marker could predict right heart catheterization findings in this group of patients, but evidence of the inverse correlation between B-lines and CI may suggest an association with the severity of HF.

Key-words: heart failure, advanced heart failure, pulmonary congestion, lung ultrasound

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma patologia grave que afeta mais de 26 milhões de pessoas no mundo (1), porém dados epidemiológicos sobre IC avançada (estágio D) são escassos (2). Achados do registro ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) sugerem que 5% de todos os pacientes com IC apresentam doença terminal com sintomas refratários apesar de terapia otimizada, estimando ainda que esta entidade afeta de 250.000 a 500.000 pessoas nos Estados Unidos (3). De acordo com publicações internacionais, o perfil clínico da IC crônica envolve indivíduos idosos portadores de etiologias diversas, sendo a isquêmica a mais prevalente (4). No Brasil, dados do registro BREATHE (Brazilian Registry of Acute Heart Failure) mostram um panorama inédito da síndrome nas diversas regiões do país, evidenciando que a taxa de mortalidade por IC supera o dobro da encontrada nos registros americanos e europeus (5).

A presença de sinais e sintomas persistentes e/ou progressivos severos de IC, a despeito de terapia médica, cirúrgica ou de dispositivos otimizada caracteriza o estágio D desta doença (2). Geralmente, vem acompanhado de diversas hospitalizações (duas ou mais em 12 meses), tolerância limitada ao esforço e pobre qualidade de vida, associados com alta morbidade e mortalidade (2). O reconhecimento precoce dos sinais e sintomas progressivos da IC avançada é essencial e pode afetar a candidatura desses pacientes para terapias mais avançadas, influenciando em sua sobrevida. Tendo em vista este cenário, o transplante cardíaco constitui tratamento bem estabelecido, com critérios apropriados de seleção (6).

A IC crônica é caracterizada por ativação neuro-humoral e retenção de sódio, que levam a uma acumulação excessiva de fluidos nas circulações sistêmica e pulmonar (7). Os sinais e sintomas de congestão pulmonar na IC são ferramentas muito importantes, somados aos exames complementares para se chegar ao diagnóstico correto. Sintomas típicos já conhecidos de congestão pulmonar neste contexto, como ortopneia e dispneia paroxística noturna, critérios já usados por Framingham Heart Study em 1971, orientam o diagnóstico (8). De outra parte, sintomas menos pesquisados no dia-a-dia, mas que também são típicos no contexto de IC, são a trepopneia (dispneia referida em decúbito lateral, mais especificamente decúbito lateral esquerdo) e a bendopneia. Esta última, foi recentemente

caracterizada como dispneia desencadeada ao se inclinar para frente, como ao colocar os sapatos, por exemplo (9). A acurácia do diagnóstico clínico da IC pode ser melhorada através da organização dos sinais e sintomas de forma integrada e hierarquizada. Algumas dessas formas combinam baixo custo, têm alta viabilidade e são capazes de separar os pacientes com prognósticos diferentes, tornando a avaliação clínica mais consistente (10). Uma dessas ferramentas é o Escore Clínico de Congestão (ECC) que é um sistema de pontuação que avalia a presença ou ausência de sinais e sintomas congestivos (10) (ANEXO A – parte 4).

Nas duas últimas décadas, o ultrassom pulmonar (UP) tem sido apresentado como uma alternativa cada vez mais presente na detecção de sinais de edema pulmonar intersticial, sendo incorporado em diversos centros. Este método é de simples realização, e tem mostrado boa acurácia para o diagnóstico de congestão pulmonar. Quando associado à história clínica, ao exame físico e a alguns exames complementares (dentre eles o ecocardiograma e o NT-proBNP), apresenta acurácia ainda maior na diferenciação com diversos estados patológicos pulmonares (11). Um método usado para definir positividade do UP é chamado de “*lung comet score*” (ou linhas B). Este método foi primeiramente descrito por Jambrik e cols, e nada mais é do que um escore que avalia o grau de severidade de congestão pulmonar, sendo definido como leve (5-14 linhas B), moderado (15-29 linhas B) ou severo (mais do que 30 linhas B) (12). Trata-se de um exame relativamente simples, de fácil execução e interpretação, como evidenciado em um estudo recente no qual ultrassonografistas novatos (que haviam recebido 30 minutos de treinamento em UP) puderam identificar linhas B com precisão semelhante a de especialistas, mostrando ter um bom valor preditivo para edema pulmonar quando realizado por ambos os executores (13).

No cenário da IC, o cateterismo cardíaco direito é considerado o melhor exame para avaliação de congestão pulmonar (o padrão ouro em comparação com os demais: exame físico, UP, NTproBNP, ecocardiograma e suas avaliações hemodinâmicas), além de fazer parte da avaliação para a inclusão de pacientes com IC avançada em lista de transplante cardíaco com o objetivo de avaliar as pressões pulmonares. No entanto, sabe-se que não se justifica sua realização de rotina para o manejo terapêutico, visto não haver redução de mortalidade, além de tratar-se de um exame invasivo não isento de riscos (14). Forrester e cols propuseram que a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e o índice cardíaco fossem as duas

variáveis hemodinâmicas usadas para prognosticar IC (15). Além disso, um estudo realizado em 2005 sobre efetividade do cateterismo cardíaco direito na avaliação de congestão em pacientes com IC especificou como meta de tratamento os valores de 15 mmHg para POAP e de 8 mmHg para a pressão no átrio direito (PAD) (14).

A avaliação correta de congestão é crucial em pacientes com IC, especialmente no contexto daqueles em classe NYHA (*New York Heart Association*) III ou IV, refratários ao tratamento já instituído, em avaliação ou em lista para transplante cardíaco, nos quais os sintomas muitas vezes podem significar baixo débito cardíaco. Esses pacientes muitas vezes estão erroneamente em uso de doses elevadas de diuréticos como tentativa de controle sintomático. A evidência de uma correlação mais fidedigna das linhas B do UP com as medidas hemodinâmicas do cateterismo cardíaco direito poderia guiar a modificação das doses dessas medicações de acordo com a avaliação realizada, melhorando o tratamento sintomático desse grupo de pacientes e minimizando os paraefeitos do excesso de diuréticos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos (como dispneia, inchaço e fadiga) que podem ser acompanhados de sinais clínicos (como pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares e edema periférico) causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, resultando em débito cardíaco reduzido ou em aumento das pressões de enchimento em repouso ou durante esforço (16). Estima-se que essa síndrome afeta mais de 23 milhões de pessoas no mundo (17), cerca de 1-2% da população adulta em países desenvolvidos, aumentando para mais de 10% entre as pessoas com mais de 70 anos de idade (16). Dados atualizados da *American Heart Association* (AHA) estimam que o número de adultos que vivem com IC nos Estados Unidos aumentou de cerca de 5,7 milhões (2009-2012) para cerca de 6,5 milhões (2011-2014) (18).

A história clínica completa e o exame físico minucioso constituem o núcleo do processo diagnóstico. As informações obtidas através deste processo inicial auxiliam o médico na identificação de possíveis etiologias para a síndrome clínica identificada, permitindo ao mesmo fazer o uso mais criterioso possível de testes complementares (19).

Os objetivos do tratamento em pacientes com IC são melhorar capacidade funcional e qualidade de vida, prevenir internações e readmissões hospitalares e reduzir mortalidade. O benefício do uso de medicações que visam tais objetivos está bem consolidado, englobando os antagonistas neuro-hormonais (inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), antagonistas dos receptores mineralocorticoides e betabloqueadores) como os principais agentes com impacto na sobrevida de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (16). Entretanto, medicações que atuam no alívio sintomático com a redução da congestão pulmonar (como os diuréticos de alça, por exemplo), bem como as que reduzem morbidade e taxa de readmissões hospitalares, são também importantes no manejo terapêutico desta doença.

2.2. Insuficiência Cardíaca Avançada

A perspectiva contemporânea da IC enfatiza a natureza progressiva da doença através de estágios clinicamente identificáveis. A IC no estágio D descreve a progressão avançada da doença, caracterizada por anormalidades estruturais do coração e sintomas de repouso graves, apesar de terapia médica otimizada (farmacológica, cirúrgica e uso de dispositivos). Um grupo de características clínicas sugere que um paciente se tornou refratário às terapias tradicionais, dentre elas múltiplas hospitalizações por descompensação da doença (duas ou mais em 12 meses), intolerância ou redução de doses de antagonistas neuro-hormonais, aumento escalonado na dose dos diuréticos (especialmente dose diária igual ao acima de 160mg de furosemida), desenvolvimento de disfunção de órgãos-alvo e ocorrência de arritmias refratárias com ou sem choques de dispositivos (2).

Os achados do registro nacional de IC aguda descompensada (ADHERE) sugerem que 5% de todos os pacientes com IC têm doença terminal com sintomas refratários, apesar da terapia médica ideal (20). A identificação de pacientes no estágio D é uma tarefa clinicamente relevante, pois os tratamentos são limitados, a morbidade é progressiva e a sobrevida é curta (2). Neste cenário, dado o mau curso natural dos pacientes com IC avançada, apesar de terapia médica oral ideal ou até mesmo de uso de inotrópicos, o tratamento com dispositivos de assistência ventricular ou com transplante cardíaco torna-se atraente. Estas terapias têm excelentes resultados a longo prazo em pacientes selecionados, porém são limitadas pelo número de doadores, pelos custos consideráveis e pelo risco de mortalidade devido a comorbidades subjacentes (3).

O primeiro passo da avaliação, no entanto, é confirmar que o manejo convencional da IC foi maximizado e que fatores reversíveis (por exemplo, tratamento de cardiopatia isquêmica, abstinência alcoólica) foram abordados (2). A terapia de ressincronização cardíaca deve ser devidamente revista, bem como também devem ser abordados o controle e o tratamento do diabetes, da apneia do sono, da hipertensão arterial, da fibrilação atrial e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), quando pertinentes. Também é importante ressaltar que as terapias cirúrgicas, como troca valvar e revascularização miocárdica, por exemplo, devem ser consideradas se indicadas e viáveis dentro do contexto clínico. Na maioria dos casos, essas discussões exigirão uma equipe multidisciplinar experiente para

abordar as possíveis opções, o impacto da cirurgia proposta em possíveis operações futuras e / ou os riscos e benefícios de adiar terapias avançadas, como o transplante cardíaco (2).

O estado clínico desses pacientes pode ser avaliado objetivamente com o uso de estudos hemodinâmicos e funcionais. O uso rotineiro de cateterismo cardíaco direito para o tratamento da IC não mostrou afetar os desfechos gerais (14), mas pode ser útil em um subconjunto de pacientes para avaliar a necessidade de suporte inotrópico ou de transplante cardíaco, podendo até mesmo auxiliar na definição de terapia paliativa. Por outro lado, demonstrou-se que a capacidade funcional avaliada por testes de exercício submáximos ou máximos prediz a mortalidade a curto prazo e a necessidade de terapias avançadas. Uma distância de caminhada de 6 minutos menor do que 300 metros, por exemplo, tem sido geralmente consistente com IC avançada e com maior risco de mortalidade a curto prazo (21, 22). Múltiplos estudos validaram a medida do pico de consumo de oxigênio (VO₂) para estratificar pacientes em tratamento de IC avançada. Na era contemporânea, definiu-se que pacientes com um pico de VO₂ menor ou igual a 10 até 12 ml/kg/min se beneficiaram com opções cirúrgicas, como o transplante cardíaco ou o uso de dispositivos de assistência ventricular, ao invés de tratamento médico contínuo (23, 24). No entanto, muitos pacientes idosos frágeis podem não ser capazes de realizar o pico de VO₂ ou mesmo o teste de caminhada de 6 minutos devido a comorbidades ou à própria "fragilidade".

O reconhecimento e encaminhamento tardios, de pacientes no estágio D limitam as opções terapêuticas, tendo em vista que a capacidade de sobreviver a terapias avançadas, como transplante cardíaco ou implante de suporte circulatório mecânico, é baseada no estado geral do paciente (2).

2.3. Insuficiência Cardíaca e Congestão Pulmonar

A congestão, sistêmica ou pulmonar, é a marca da apresentação clínica da maioria dos pacientes com IC agudamente descompensada. Embora, muitas vezes, os pacientes se apresentem com “congestão clínica”, evidenciada através de estertores crepitantes à ausculta pulmonar, de turgência venosa jugular e de edema periférico, este quadro é, frequentemente, precedido de “congestão hemodinâmica”, definida como pressões diastólicas elevadas do ventrículo esquerdo sem evidência

visível de sinais clínicos (19). Essa é a chamada “cascata da congestão pulmonar”, aonde o evento desencadeante do aumento na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e na pressão capilar pulmonar (congestão hemodinâmica) leva ao desequilíbrio das forças de Frank-Starling, quebrando a barreira capilar alveolar, com consequente acúmulo de água no interstício pulmonar (congestão pulmonar), seguido de um estágio mais avançado de sinais e sintomas clínicos de congestão (dispneia, estertores pulmonares, ganho de peso) (25).

Os sinais e sintomas de congestão pulmonar na IC são ferramentas muito importantes, somados aos exames complementares, para se chegar ao diagnóstico correto. Sintomas típicos já conhecidos de congestão pulmonar neste contexto, como ortopneia e dispneia paroxística noturna, critérios já usados no *Framingham Heart Study* em 1971, orientam o diagnóstico (8). De outra parte, sintomas menos pesquisados no dia-a-dia, mas que também são típicos no contexto da IC são a trepopneia (dispneia referida em decúbito lateral, mais especificamente decúbito lateral esquerdo) e a bendopneia. Esta última, foi recentemente caracterizada como dispneia desencadeada ao se inclinar para frente, como ao colocar os sapatos, por exemplo (9). A acurácia do diagnóstico clínico da IC pode ser melhorada através da organização dos sinais e sintomas de forma integrada e hierarquizada. Algumas dessas formas combinam baixo custo, têm alta viabilidade e são capazes de separar os pacientes com prognósticos diferentes, tornando a avaliação clínica mais consistente (10). Uma dessas ferramentas é o Escore Clínico de Congestão (ECC) que é um sistema de pontuação que avalia a presença ou a ausência de sinais e sintomas de congestão. A soma é realizada a partir dos dados da anamnese e do exame clínico, tais como a seguir: ortopneia (0-4 pontos), crepitações pulmonares (0-4 pontos), aumento da pressão venosa jugular (0-4 pontos), edema de membros inferiores (0-4 pontos) e presença de terceira bulha (0-1 ponto). O paciente é considerado clinicamente congestionado quando valores maiores ou iguais a 5 são obtidos (26).

É importante constatar que pacientes com IC crônica apresentam um limiar mais elevado para o desenvolvimento de edema pulmonar, apesar das elevadas pressões de enchimento das câmaras esquerdas. Acredita-se que esse fenômeno deva-se a alterações vasculares pulmonares, com redução da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar à água, prevenindo a formação de edema pulmonar (27). Tal fato foi constatado em um estudo aonde indivíduos com IC descompensada

aguda apresentaram aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) e dos gradientes transpulmonares antes do tratamento com diuréticos e vasodilatadores (28).

Um outro estudo publicado em 2008 por Drazner e cols demonstrou o valor da avaliação clínica e hemodinâmica na IC avançada, concluindo que, nessa entidade, a presença de ortopneia e o aumento da pressão venosa jugular (PVJ) são úteis para detectar o aumento da pressão capilar pulmonar, e que uma avaliação global da perfusão inadequada (perfil "frio") é útil para detectar redução do índice cardíaco (29). A Tabela 1 demonstra os achados deste estudo no que tange à associação dos componentes do exame físico com o aumento da pressão capilar pulmonar (padrão ouro para definição de congestão).

Tabela 1 – Associação dos achados do exame físico com pressão capilar pulmonar elevada.

Achado ao Exame Físico	Frequência	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo
Crepitantes	26/192	15	89	69	38
Terceira Bulha	123/192	62	32	61	33
Ascite	31/192	21	92	81	40
Edema ($\geq 2+$)	73/192	41	66	67	40
Ortopneia	157/192	86	25	66	51
Hepatomegalia	23/191	15	93	78	39
Refluxo hepatojugular	147/186	83	27	65	49
PVJ ≥ 12	101/186	65	64	75	52
PVJ < 8	18/186	4.3	81	28	33

Drazner e cols. Circ Heart Fail. 2008;1:170

2.4. Exames complementares para a avaliação de congestão

O diagnóstico de IC aguda é feito com base em uma série de sinais e sintomas, associados a exames laboratoriais e de imagem, como a radiografia de tórax, o ecocardiograma e o UP, o qual vem progressivamente ganhando espaço nas últimas duas décadas.

A evidência clínica clássica de congestão pulmonar inclui estertores na ausculta e achados na radiografia de tórax (linhas B de *kerley* e derrame pleural, por exemplo), sendo este último o teste padrão na avaliação de pacientes com dispneia ou outros sintomas respiratórios em salas de emergência. A congestão pulmonar demonstrada pela radiografia de tórax está presente em cerca de 80% dos pacientes

que se apresentam com IC agudamente descompensada (19), porém este dado varia na literatura. Uma revisão sistemática publicada em 2015 evidenciou uma sensibilidade de 54% com especificidade de 96% para o diagnóstico de congestão pulmonar à radiografia de tórax, sendo que para a identificação de derrame pleural com este método a sensibilidade caiu para 26% com especificidade de 92% (29). É importante ressaltar, no entanto, que a ausência de congestão pulmonar neste exame não exclui a presença de pressão capilar pulmonar elevada (congestão hemodinâmica). Exemplo disso foi demonstrado por Mahdyoon e cols em um estudo com pacientes em IC terminal, no qual 68% dos indivíduos apresentaram mínima ou nenhuma evidência de congestão pulmonar, apesar de elevações significativas da pressão capilar pulmonar (caracterizada como valor acima de 25 mmHg) (30).

A ecocardiografia é um dos testes não invasivos mais importantes na avaliação hospitalar de pacientes com IC agudamente descompensada. Este exame permite a avaliação precisa das dimensões das câmaras, da função sistólica dos ventrículos direito e esquerdo, da função diastólica do ventrículo esquerdo, das anormalidades de movimentação parietal, da estrutura e da função das valvas e da presença de efusão pericárdica (19). Além disso, também é possível avaliar o perfil hemodinâmico dos pacientes com IC, especialmente aqueles descompensados ou de difícil manejo. O chamado “ecocardiograma hemodinâmico” refere-se à avaliação ecocardiográfica de parâmetros hemodinâmicos que espelham os dados obtidos pela monitorização invasiva. Através desta modalidade, pode-se estimar a pressão atrial esquerda, bem como a relação E/e' (velocidade de pico do fluxo diastólico transmitral $[E]$ /velocidade precoce diastólica do Doppler tissular $[e']$). A relação $E/e' > 15$ mmHg tem boa correlação com uma pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) superior a 12 mmHg (86% de especificidade), significando presença de congestão. Já quando a relação E/e' é inferior a 8 mmHg, a correlação é boa para uma PDFVE normal (97% de valor preditivo negativo). Em comparação ao BNP, a relação E/e' mostra melhor performance para detectar congestão, mesmo nos pacientes com função do VE preservada (31).

Os peptídeos natriuréticos (PN) são uma família de hormônios contrarreguladores importantes na IC, com efeitos vasodilatadores, antifibróticos e natriuréticos. O pró-hormônio pró-BNP é produzido a partir dos miócitos em resposta ao estiramento e em seguida clivado no plasma em peptídeo ativo (BNP) e em um fragmento N-terminal biologicamente inerte (NT-proBNP). Em pacientes com IC,

níveis circulantes de PN geralmente espelham aumento das pressões de enchimento ventricular (19). Utilizada em conjunto com outras informações clínicas, a medição rápida do NT-proBNP é útil para estabelecer ou excluir o diagnóstico de IC congestiva em pacientes com dispneia aguda (32). Níveis de NT-proBNP inferiores a 300 pg/ml têm valor preditivo negativo de 98% para o diagnóstico de IC aguda (19). Deve-se, entretanto, lembrar que os níveis de PN podem estar baixos nos casos de obesidade, de apresentação muito precoce de IC aguda e de regurgitação mitral aguda. Visto isso, este marcador deve ser interpretado dentro de uma avaliação clínica abrangente.

2.5. Ultrassom Pulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

A presença de congestão é um dos principais preditores de pior prognóstico em pacientes com IC, entretanto, muitas vezes é difícil de ser avaliada, especialmente quando os sintomas são discretos. O exame físico associado à radiografia de tórax tem limitada acurácia em detectar congestão, como demonstrado por Kataoka e cols (33) e exposto na Tabela 2. Desse modo, o UP tem sido incorporado à prática clínica como uma importante ferramenta na avaliação de congestão pulmonar em pacientes com IC, e sua acurácia neste propósito também tem sido muito estudada nas últimas duas décadas, mostrando-se ser superior à do exame físico e à da radiografia de tórax para o diagnóstico de congestão.

Tabela 2 - Valor Diagnóstico Comparativo de Sinais Clínicos Tradicionais e Ecografia Pulmonar para Identificação de Congestão em IC Descompensada.

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Achados no Exame Físico			
Crepitantes	55	91	65
Turgência jugular	40	86	52
Edema periférico	37	95	52
Radiografia de tórax			
Edema pulmonar	86	25	66
Derrame pleural	45	91	57
	43	100	59
Ecografia pulmonar			
Edema pulmonar	90	95	91

Kataoka e cols. J Am Coll Cardiol. 2000; 35(6)

Na década de 90, o UP foi proposto pela primeira vez para detectar edema agudo de pulmão em pacientes criticamente doentes (34). No entanto, foi somente no ano de 2004 que este exame foi utilizado em combinação com o ecocardiograma para identificar congestão pulmonar em pacientes com IC admitidos em uma enfermaria cardiológica (12).

O principal objetivo do cardiologista ao utilizar o UP é identificar as chamadas linhas B. Primeiramente, no entanto, é importante tomar conhecimento de alguns conceitos no que tange à realização e à interpretação dos achados encontrados no UP. A linha pleural move-se sincronicamente com a respiração: esse movimento horizontal dinâmico é chamado de deslizamento pulmonar (*lung sliding*). Além disso, existem algumas linhas horizontais hiperecogênicas surgindo em intervalos regulares da linha pleural: as linhas A. Quando combinadas com a presença de deslizamento pleural, esses artefatos de reverberação representam um sinal de conteúdo normal de ar no espaço alveolar (35), como identificado na Figura 1.

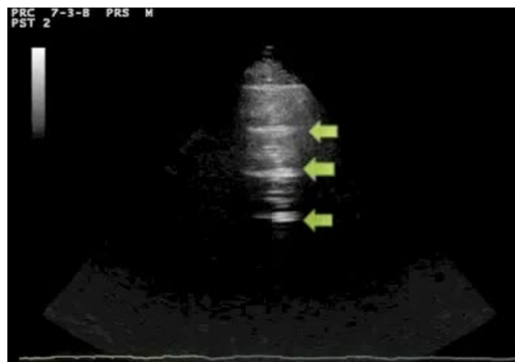


Figura 1 – Aparência ultrassonográfica de um pulmão com conteúdo normal de ar no espaço alveolar. As setas indicam as linhas A.

De outra parte, quando o conteúdo de ar diminui e a densidade pulmonar aumenta (devido à presença de exsudato, transudato, sangue, etc), ocorre um desajuste acústico entre o pulmão e os tecidos. Este fenômeno cria alguns artefatos de reverberação verticais conhecidos como linhas B, que surgem da linha pleural, estendem-se até a parte inferior da tela e se movem sincronicamente com o deslizamento do pulmão. Múltiplas linhas B são consideradas o sinal ultrassonográfico da síndrome intersticial pulmonar, e seu número aumenta com a

diminuição do conteúdo de ar e com o aumento da densidade pulmonar (35), podendo ser exemplificada na Figura 2.

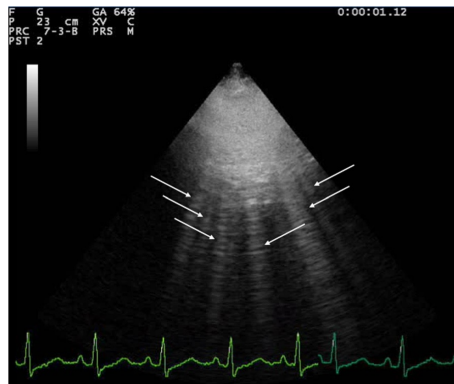


Figura 2 – Aparência ultrassonográfica de múltiplas linhas B (indicadas pelas setas brancas).

O acúmulo progressivo de água no pulmão extravascular pode ser percebido pelo número crescente de linhas B, também chamadas de “caudas de cometa”, como mostrado na Figura 3 (36). É importante salientar, no entanto, que a avaliação de imagens estáticas é muito menos reprodutível e confiável do que aquelas interpretadas em vídeo, que são importantes para determinar o número de linhas B, especialmente em pacientes com moderado a alto grau de congestão pulmonar (36).

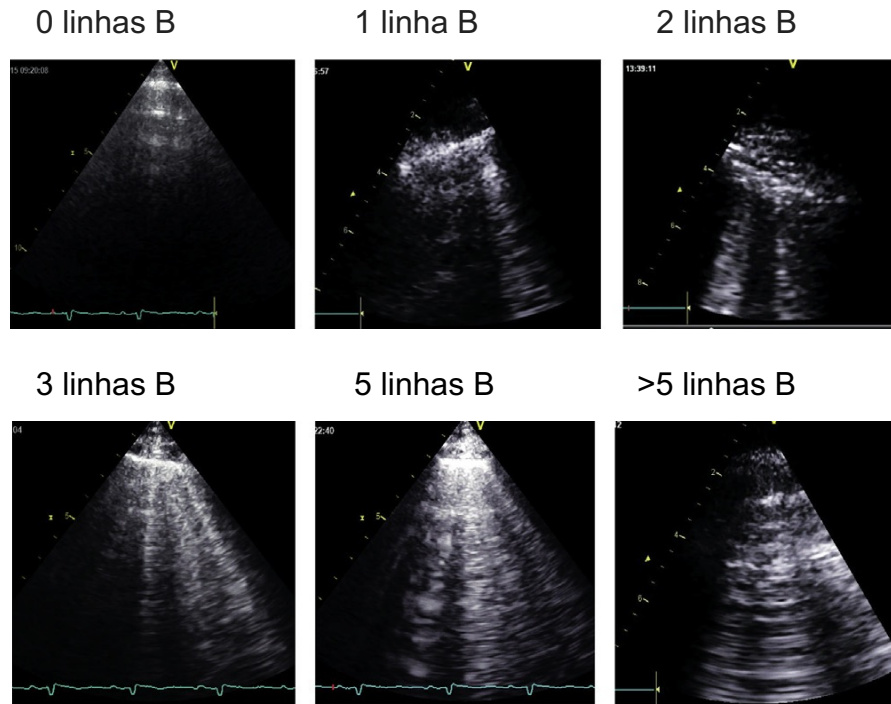


Figura 3 – Acúmulo progressivo de líquido no extravascular pulmonar.

Diferentes metodologias têm sido aplicadas para analisar as linhas B com o UP, entretanto, conforme avaliado em uma revisão sistemática brasileira por Muniz e cols (37), a maioria dos estudos realizados utilizou a metodologia dos oito campos, de acordo com Volpicelli G e cols, como mostrado na Figura 4.

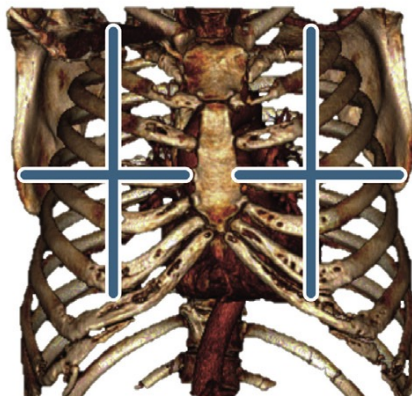


Figura 4 – Esquema de varredura de oito zonas do tórax ântero-lateral.

A definição ultrassonográfica da linha B e o critério da zona positiva (presença de 3 ou mais linhas B por campo analisado) foram critérios utilizados por todos os autores de uma revisão sistemática recente (37). Além disso, o critério para

definir a síndrome intersticial alveolar (3 ou mais linhas B por campo analisado bilateralmente) foi comum entre os autores (37).

Este método diagnóstico também mostrou adicionar valor aos PN (BNP e NT-proBNP) tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento de pacientes com IC descompensada. No cenário de avaliação de congestão em pacientes ambulatoriais, Miglioranza e cols e Facchini e cols relataram correlações positivas entre os dados do UP e os níveis de PN, mostrando que o ponto de corte de 15 linhas B ou mais mostrou a melhor precisão quando a referência para descompensação da IC foi a abordagem combinada de NT-proBNP maior do que 1000pg/ml e/ou E/e' maior ou igual a 15 (38). Outro autor, usando UP no cenário de emergência, relatou que a identificação de múltiplas linhas B, bilateralmente, foi um preditor sensível, mas não específico, de elevação do BNP maior do que 500pg/ml (39). Este foi o primeiro estudo publicado a mostrar que a presença de linhas B se correlacionou com níveis mais elevados de BNP. Além disso, confirmou-se que a presença da síndrome intersticial alveolar, identificada pela presença de linhas B, pode representar um teste preciso e reprodutível para discriminar entre dispneia cardíaca e não-cardíaca no cenário de emergência, com sensibilidade de 93,6%, especificidade de 84%, valor preditivo positivo de 87,9% e valor preditivo negativo de 91,3%. Esses achados também se correlacionam com a classe funcional da NYHA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e grau de disfunção diastólica (39).

Uma recente revisão sistemática realizada para avaliar alterações dinâmicas e valor prognóstico da congestão pulmonar pelo UP na IC aguda e crônica, evidenciou que entre os pacientes hospitalizados por IC aguda, o número de linhas B diminui com o tratamento da doença (40). Neste mesmo estudo, concluiu-se que um grande número de linhas B em pacientes com IC aguda ou crônica identificou aqueles com alto risco de hospitalização por IC ou morte, sugerindo que o UP pode representar um método útil e não invasivo de rastrear mudanças dinâmicas na congestão pulmonar em resposta ao tratamento e que a congestão residual no momento da alta ou em pacientes ambulatoriais com IC crônica pode identificar aqueles com alto risco de descompensação (40). Isso torna-se uma ferramenta, visto que no exame seriado de pacientes com IC crônica ambulatoriais ou com IC descompensada a melhora dos sinais ao exame físico, bem como dos sintomas relatados pelo paciente, além de outras medidas de efeito do tratamento (por exemplo, diurese, perda de peso), são usadas atualmente para orientar terapia,

porém, na ausência de medidas quantitativas específicas, tanto o excesso quanto o subtratamento podem ocorrer. Enquanto o tratamento excessivo pode resultar em sintomas ortostáticos, incluindo síncope ou piora da função renal, o subtratamento com congestão residual associada pode levar à reinternação precoce. Os achados do UP mudam rapidamente em resposta à terapia da IC, mostrando que esta técnica pode representar um método útil e não invasivo para rastrear mudanças dinâmicas na congestão pulmonar (40).

Muitos estudos sobre UP em pacientes com IC em diferentes cenários têm sido publicados nas últimas duas décadas, fazendo com que este método se torne uma ferramenta importante e cada vez mais consolidada, aumentando a sensibilidade, a especificidade e a acurácia do diagnóstico de congestão pulmonar, facilitando a tomada de decisão e minimizando erros no tratamento.

2.6. O cateterismo cardíaco direito e a avaliação de congestão em pacientes com IC.

Faz parte da avaliação para inclusão de pacientes em lista de transplante cardíaco a realização de cateterismo cardíaco direito (CCD), que além de avaliar a presença de hipertensão pulmonar, também possibilita a avaliação do grau de congestão pulmonar. Todos os pacientes que estão em avaliação para transplante cardíaco devem realizar este exame para a avaliação das pressões pulmonares. Em pacientes listados, especialmente na presença de hipertensão pulmonar reversível, o CCD deve ser repetido em intervalos de três a seis meses ou se piora dos sintomas da IC (41). O cateter de artéria pulmonar ou cateter de Swan-Ganz é usado na unidade de hemodinâmica (ou unidade de terapia intensiva) como método simples para monitorar pressão atrial direita (PAD) e POAP. Também é usado para calcular débito cardíaco (DC), índice cardíaco, RVP e resistência vascular sistêmica (14). Com o advento da unidade de cuidados coronarianos, Forrester e cols propuseram que a POAP e o índice cardíaco fossem as duas variáveis hemodinâmicas usadas para prognosticar IC (15). Um estudo realizado em 2005 sobre efetividade do cateterismo cardíaco direito na avaliação de congestão pulmonar na IC especificou como meta de tratamento os valores de 15 mmHg para POAP e de 8mmHg para a PAD (14).

Há poucos estudos realizados comparando o número de linhas B no UP com as medidas hemodinâmicas invasivas em pacientes com IC avançada. Chakko e cols, em 1991, estudaram 52 pacientes com IC crônica avançada em avaliação para transplante cardíaco com o objetivo de estabelecer uma relação entre os achados de história clínica, exame físico, radiografia de tórax e POAP, porém, na ocasião do estudo, o UP ainda não estava disponível (42). Agrícola e cols, em 2005, avaliaram 20 pacientes pré e pós cirurgia cardíaca com UP, radiografia de tórax, cateterização de artéria pulmonar e o sistema PiCCO (*pulse contour cardiac output*) (43). Correlações lineares positivas foram encontradas entre o número de linhas B e a POAP e entre o número de linhas B e a pressão pulmonar sistólica, determinados por cateterização da artéria pulmonar, porém, não foram observadas correlações significativas entre linhas B e o índice cardíaco. Em outro cenário, Lichtenstein e cols, em 2009, avaliaram 102 pacientes hospitalizados em UTIs, todos sob ventilação mecânica e submetidos a cateterização da artéria pulmonar, como forma de correlacionar congestão pulmonar identificada com o UP (através de linhas B) e a POAP (44). Com os resultados obtidos nesse estudo pôde-se validar ainda mais o conceito de que as linhas B derivam do excesso de fluidos ao longo dos septos interlobulares causados pela elevação da POAP, com consequente edema pulmonar hidrostático. Um estudo mais recente realizado por Volpicelli e cols avaliou 73 pacientes criticamente enfermos (internados em UTIs) e concluiu que as linhas B permitem boa predição de congestão pulmonar, porém são de utilidade limitada para a predição de congestão hemodinâmica indicada pela POAP (45). No entanto, verificou-se que a combinação da quantidade de linhas B com a estimativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada com ecocardiograma melhorou a predição de PAOP. Os estudos mencionados avaliaram presença de congestão em um cenário de pacientes criticamente enfermos e de pacientes avaliados antes e após cirurgia cardíaca, no entanto, nenhum deles avaliou especificamente pacientes com congestão pulmonar secundária à IC avançada, exceto aquele no qual o UP ainda não era utilizado para tal propósito.

No cenário da IC, o CCD é considerado o melhor exame para avaliação de congestão (o padrão ouro para comparação com os demais: exame físico, UP, NT-proBNP, ecocardiograma transtorácico e suas avaliações hemodinâmicas). Por outro lado, não se justifica sua realização de rotina para o manejo da IC, devido à ausência de benefício quanto a redução de mortalidade após a alta hospitalar (14),

além de tratar-se de exame invasivo com risco aumentado de complicações relacionadas, tais como infecção, sangramento, infarto e hemorragia pulmonar e taquicardia ventricular.

3. JUSTIFICATIVA

A IC avançada é caracterizada por anormalidades estruturais do coração e sintomas de repouso graves, apesar de terapia médica otimizada. A congestão pulmonar, apesar de ser considerada uma das marcas da IC, não está universalmente presente, sendo também muitas vezes difícil de ser avaliada dada a variabilidade da apresentação clínica, tornando importante a associação de métodos diagnósticos para o manejo correto. Em pacientes ambulatoriais classe funcional III ou IV, por exemplo, podemos observar o uso de doses crescentes de diuréticos, muitas vezes com associações dos mesmos. A avaliação incorreta de congestão pode levar ao uso de excessivo de diuréticos em um paciente sem congestão importante, resultando em hipotensão, tonturas e piora da função renal. De outra parte, a não detecção de congestão pode levar ao uso insuficiente de diuréticos e à perpetuação do ciclo vicioso de aumento da pré-carga, de ativação neuro-humoral e de progressão da doença, aumentando as taxas de reinternação precoce.

O UP vem sendo estudado há mais de duas décadas no contexto do diagnóstico de congestão pulmonar, mostrando ser um método com boa acurácia neste contexto, no entanto os cenários mais estudados são IC agudamente descompensada (tanto na sala de emergência quanto na unidade de terapia intensiva ou na unidade de internação) ou pacientes ambulatoriais classes I e II como preditor de reinternação hospitalar. O cenário de pacientes classes III e IV em avaliação ou em lista para transplante cardíaco, no qual os sintomas de congestão pulmonar podem confundir-se com baixo débito cardíaco não foram especificamente abordados nestes estudos.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

Avaliar a presença de congestão em pacientes com IC grave em avaliação para transplante cardíaco através da avaliação de linhas B com o UP associada ao exame físico e ao valor de NT-proBNP e comparar com as medidas obtidas por cateterismo cardíaco direito.

4.2. Específicos

1. Correlacionar o número de linhas B com POAP, PAD e índice cardíaco;
2. Correlacionar o número de linhas B com o nível sérico de NTproBNP;
3. Correlacionar o número de linhas B com o ECC;
4. Correlacionar o número de linhas B com a presença de dispnéia e ortopnéia;
5. Avaliar a capacidade do UP associado ao exame físico e ao valor de NT-proBNP em prever congestão pulmonar em pacientes com IC avançada.

5. REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
2. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail.* 2015;21(6):519-34.
3. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin.* 2016;12(3):323-33.
4. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41.
5. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
6. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Junior JL, Brito FS, Moura LAZ, et al. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230-89.
7. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1161-71.
8. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-6.
9. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):24-31.
10. Sauer J, Rabelo ER, Castro RA, Goldraich L, Rohde LE, Clausell N, et al. Nurses' performance in classifying heart failure patients based on physical exam: comparison with cardiologist's physical exam and levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *J Clin Nurs.* 2010;19(23-24):3381-9.
11. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008;134(1):117-25.
12. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1265-70.

13. Chiem AT, Chan CH, Ander DS, Kobylivker AN, Manson WC. Comparison of expert and novice sonographers' performance in focused lung ultrasonography in dyspnea (FLUID) to diagnose patients with acute heart failure syndrome. *Acad Emerg Med.* 2015;22(5):564-73.
14. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* 2005;294(13):1625-33.
15. Ma TS, Paniagua D, Denktas AE, Jneid H, Kar B, Chan W, et al. Usefulness of the Sum of Pulmonary Capillary Wedge Pressure and Right Atrial Pressure as a Congestion Index that Prognosticates Heart Failure Survival (from the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness Trial). *Am J Cardiol.* 2016;118(6):854-9.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
17. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
18. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603.
19. Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10 ed 2014.
20. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of "Stage D" heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J.* 2008;155(2):339-47.
21. Bittner V. Determining prognosis in congestive heart failure: role of the 6-minute walk test. *Am Heart J.* 1999;138(4 Pt 1):593-6.
22. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest.* 1996;110(2):325-32.

23. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86.
24. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, de las Fuentes L, Meyer T, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(10):1141-8.
25. Picano E, Scali MC. The lung water cascade in heart failure. *Echocardiography*. 2017;34(10):1503-7.
26. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2004;20(7):697-702.
27. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004;125(2):669-82.
28. Aronson D, Eitan A, Dragu R, Burger AJ. Relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):644-50.
29. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russell SD, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(3):170-7.
30. Mahdyoon H, Klein R, Eyler W, Lakier JB, Chakko SC, Gheorghide M. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989;63(9):625-7.
31. Almeida Junior GL, Xavier SS, Garcia MI, Clausell N. Hemodynamic assessment in heart failure: role of physical examination and noninvasive methods. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1):e15-21.
32. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7.
33. Kataoka H, Takada S. The role of thoracic ultrasonography for evaluation of patients with decompensated chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1638-46.

34. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1640-6.
35. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12:25.
36. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):273-85.
37. Muniz RT, Mesquita ET, Souza Junior CV, Martins WA. Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(6):577-84.
38. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1141-51.
39. Manson WC, Bonz JW, Carmody K, Osborne M, Moore CL. Identification of Sonographic B-lines with Linear Transducer Predicts Elevated B-Type Natriuretic Peptide Level. *West J Emerg Med.* 2011;12(1):102-6.
40. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1154-63.
41. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23.
42. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med.* 1991;90(3):353-9.
43. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest.* 2005;127(5):1690-5.
44. Lichtenstein DA, Meziere GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest.* 2009;136(4):1014-20.

45. Volpicelli G, Skurzak S, Boero E, Carpinteri G, Tengattini M, Stefanone V, et al. Lung ultrasound predicts well extravascular lung water but is of limited usefulness in the prediction of wedge pressure. *Anesthesiology*. 2014;121(2):320-7.

6. ARTIGO EM INGLÊS

**PERFORMANCE OF LUNG ULTRASOUND FOR CONGESTION SCREENING IN
PATIENTS WITH ADVANCED HEART FAILURE: ASSOCIATION WITH RIGHT
HEART CATHETERIZATION FINDINGS**

ABSTRACT

Background: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is a clinical syndrome, which has pulmonary congestion as an important component. However, in advanced stages of disease, the reported symptoms may mean pump failure, often being confused with congestion. Physical examination associated with the use of lung ultrasound (LUS) may be important tools to facilitate clinical evaluation and optimize therapy.

Objective: To evaluate the performance of LUS for congestion screening in patients with advanced heart failure referred for evaluation for heart transplant, as compared to findings of right heart catheterization (RHC).

Methods: We conducted a prospective study of 23 subjects with advanced heart failure referred for RHC. LUS was performed in association with other methods for detection of congestion, such as clinical congestion score (CCS), analog-visual dyspnea scale (AVDS) and presence of orthopnea and paroxysmal nocturnal dyspnea prior to catheterization. The severity of congestion was assessed by the number of B-lines seen in the LUS, and by findings of physical examination as well as to amino-terminal portion of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) values.

Results: Congestion was present in 43.4% of patients by LUS (B-lines ≥ 15), as compared to 21.7% by CCS (score greater than or equal to 5), 56.5% by NT-proBNP (>1000 pg/ml), and 60.8% by pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) (>15 mmHg). The number of B-lines was correlated to cardiac index (CI) ($\rho = -0.619$; $p 0.002$), but not with PCWP ($\rho 0.190$; $p 0.386$), RAP ($\rho -0.244$; $p 0.262$), CCS ($\rho 0.198$; $p 0.36$) and neither with NT-proBNP ($\rho 0.282$; $p 0.193$). Otherwise, NT-proBNP was correlated with PCWP ($\rho = 0.636$; $p = 0.001$) and with CI ($\rho -0.667$ $p 0.001$). In a venn diagram combining LUS, CCS and NT-proBNP, 18 subjects (78.3%) were found to have congestion by at least one parameter, but only in 3 patients we observed all parameters were positive for congestion.

Conclusions: In this sample of patients with advanced HFrEF, the number of B-lines in LUS was not correlated with PCWP or RAP in RHC, but it was inversely correlated with CI, which might demonstrate the severity of heart failure. It seems no single marker of congestion can predict RHC findings in this group of patients.

Key-words: heart failure, advanced heart failure, pulmonary congestion, lung ultrasound

BACKGROUND

Heart failure (HF) is a serious condition that affects more than 26 million people worldwide (1), but epidemiological data on advanced HF (stage D) are scarce (2). Findings from the ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) suggest that 5% of all HF patients have terminal illness with refractory symptoms despite optimized therapy, estimating that this entity affects 250,000 to 500,000 people in the United States (3).

The signs and symptoms of pulmonary congestion in HF are very important tools to guide the diagnosis (4). The accuracy of the clinical diagnosis of HF can be improved by organizing the signs and symptoms in an integrated and hierarchical way, making clinical assessment more consistent (5). One of these tools is the clinical congestion score (CCS), which is a scoring system that assesses the presence or absence of congestive signs and symptoms (6). However, to correctly identify congestion in patients with advanced HF can be at the same time challenging and crucial for their management. Biomarkers, imaging methods and invasive evaluation are used in order to improve the accuracy to detect congestion in this setting. NT-proBNP is a powerful neuro-hormonal predictor of prognosis in HF (7) and can be used to titrate therapy (8). Right heart catheterization (RHC) is considered the gold-standard to evaluate congestion, although it is an invasive diagnostic method and, therefore, performed in selected cases (9).

In the last two decades, lung ultrasound (LUS) has been presented as an alternative for the detection of interstitial pulmonary edema. This method is simple to perform, and has shown good accuracy for the diagnosis of pulmonary congestion (10). When associated with clinical history, physical examination and some complementary tests (among them echocardiogram and NT-proBNP), LUS can be even more accurate in differentiation with several pulmonary pathological conditions (11). However, in patients with advanced HF the symptoms may often be related to pump failure rather than congestion; therefore, before using LUS to evaluate congestion and to adjust therapy, its accuracy in comparison to hemodynamic data should be evaluated. We therefore evaluated the performance of LUS in comparison with right heart catheterization for congestion detection in patients with advanced HF referred for evaluation for heart transplantation.

METHODS

Study design and population

This was a cross-sectional, prospective data collection study that evaluated the performance of LUS associated with the detailed physical examination in comparison to RHC to determine the presence of congestion in patients with advanced HF referred for evaluation for heart transplantation.

The study population consisted of patients followed up by the Heart Failure and Transplant Team of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Inclusion criteria were: 1) age between 18 and 75 years; 2) HF with reduction ejection fraction functional class III or IV; 3) patients who are being referred for evaluation for heart transplantation by the HF and Transplant Team, or who are already on the transplant list, needing to repeat the RHC. Exclusion criteria were: 1) cardiogenic shock secondary to acute coronary syndrome; 2) patients under sedation and mechanical ventilation. The patients evaluated were both outpatient and inpatient, but the latter were stable and able to cooperate with the requested maneuvers of the physical examination. There were no restrictions on the etiology of HF. The protocol was reviewed and approved by the Human Research Ethics Committee from the study institution and all participants provided written informed consent.

Clinical assessment

All patients were evaluated by a trained professional who was blinded to the LUS data. Detailed anamnesis and physical examination were performed with objective and standardized survey of bendopnea and trepopnea and application of the CCS. The latter was calculated by summing up the values obtained in the clinical assessment of HF signs and symptoms, consisting of the following: pulmonary rales (0 to 4), central venous pressure elevation (0 to 4), peripheral edema (0 to 4), third heart sound (0 to 1) and orthopnea (0 to 4), ranging in total from 0 to 17. Patients with ≥ 5 points were considered as clinically congestive (6).

Natriuretic peptide analysis

NT-proBNP levels were determined using the electrochemiluminescence technique using a Cobas E602 device (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany),

following the specifications provided by the manufacturer. An NT-proBNP > 1000 pg/ml was considered a cutoff marker for presence of congestion.

Lung ultrasound

After the anamnesis and the detailed physical examination and immediately before the RHC, LUS was performed by a trained professional to assess the presence of B-lines in a sagittal orientation at 15 cm imaging depth using a convex transducer C60xi (2-5 MHz; Sonosite M-Turbo). The examination was performed in four areas of each hemithorax with the patient in the supine or near-to-supine position, as recommended by a consensus guideline (12).

We analyzed the anterior and lateral hemithorax, along the parasternal border, hemiclavicular line, anterior axillary, medial axillary, from the second to the fifth intercostal space in the right hemithorax and from the second to the fourth intercostal space in the left hemithorax, performing the scanning scheme in eight zones. We analyzed each zone by longitudinal scans, moving probe over the thorax wall in a sliding movement. During this analysis, we noted the number of B-lines identified in each zone. Furthermore, the sum of the total number of B-lines resulted in the B-line score grouped into grades of severity: "mild" with 5-14 B-lines; "moderate" with 15-29 B-lines and "severe" with > 30 B-line (13).

The examiner responsible for LUS was blinded to NT-proBNP levels and to the clinical variables as well as the attending physicians of these were also not aware of the ultrasound results until the end of the evaluation.

Hemodynamic assessments

Finally, all the individuals enrolled were submitted to the RHC according to the heart transplant assessment protocol. Interventional cardiologists who were unaware of the clinical evaluation results performed RHC.

Complementary examinations

The information about ventricular function and objective values in the cardiopulmonary test were obtained through the patients' charts, considering only the exams performed in the last 3 months.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables are expressed as mean \pm SD or median (25th, 75th percentiles), as appropriate. Categorical variables are presented as counts and percentages. Univariate comparisons were made by chi-square or 2-sample Student t test, as appropriate. Shapiro-Wilk was used to assess normal distribution of all continuous variables. The comparison of groups with and without congestion was performed by Student t test for the quantitative variables and by the chi-square test for the categorical variables. Correlation test (Person or Spearman) was used to calculate the correlation between B-lines and hemodynamic and physical examination findings.

Considering that congestion is present in about half of patients with advanced HF, and that LUS has been shown to have a positive correlation with PCWP in the RHC with R around 0.6, 19 patients would be necessary to detect this correlation (14).

Statistics analysis was performed using the software IBM SPSS statistics version 21.0.0.

RESULTS

Clinical characteristics

The main characteristics of the patients are listed in Table 1. Most subjects were white, female, 55 ± 9 years, and New York Heart Association (NYHA) functional class III, with a very low left ventricular ejection fraction. All subjects were in current use of beta-blocker and diuretics (furosemide), and around 95% were taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. The mean daily dose of furosemide was 123 mg. Idiopathic and ischemic were the most common etiologies.

Table 1. Baseline Characteristics of Included Patients

	n = 23
Age, years	55 ± 8.7
Female	13 (56.5)
White	18 (78.3)
Body-mass index, kg/m²	29.5 ± 5.5
Left ventricular ejection fraction, %	28.7 ± 8.2
Heart disease etiology	
Idiopathic	10 (43.5)
Post-ischemic	9 (39.1)
Valvar	2 (8.7)
Familial	1 (4.3)
Hypertension	1 (4.3)
NYHA functional class	
I	0
II	8 (34.7)
III	13 (56.5)
IV	2 (8.6)
Medical history	
Hypertension	14 (60.9)
Smoking	10 (43.5)
Diabetes	7 (30.4)
Hypothyroidism	7 (30.4)
Current medication	
Beta-blocker	23 (100)
ACE inhibitor or Angiotensin II receptor blockers	22 (95.7)
Aldosterone antagonist	18 (78.3)
Digoxin	14 (60.9)
Aspirin	10 (43.5)
Thiazide	2 (8.7)
Furosemide	23 (100)
Nitrates	9 (39.1)
Hydralazine	7 (30.4)
Furosemide dose, mg	123 ± 52
Laboratory values	
Creatinine level, mg/dl	1.2 ± 0.5
Hemoglobin level, g/dl	13 ± 1.4
Clinical congestion on CCS, points	3.0 ± 1.9
Analogue-visual dyspnea scale, mm	44 ± 29

Cardiopulmonary test

VO ₂ peak, ml/kg/min	15.7 ± 3.8
VO ₂ peak, %	61.6 ± 17.2
VE/VCO ₂ (slope)	43.2 ± 13.2
Hypotensive response, n (%)	2 (8.7)
Periodic ventilation, n (%)	7 (30.4)

Values are mean ± standard deviation or number (%).

NYHA = New York Heart Association; ACE = angiotensin-converting enzyme; CCS = clinical congestion score; VO₂ = oxygen uptake; VE/VCO₂ slope = regression slope relating minute ventilation to carbon dioxide output.

Evaluation of congestion and hemodynamic parameters.

Pulmonary and systemic congestion was measured through symptoms, physical examination findings (including CCS), NT-proBNP, LUS and hemodynamic findings. As shown in Figure 1, 10 patients (43.7%) had moderate to severe congestion, and the mean of B-lines was 16.3.

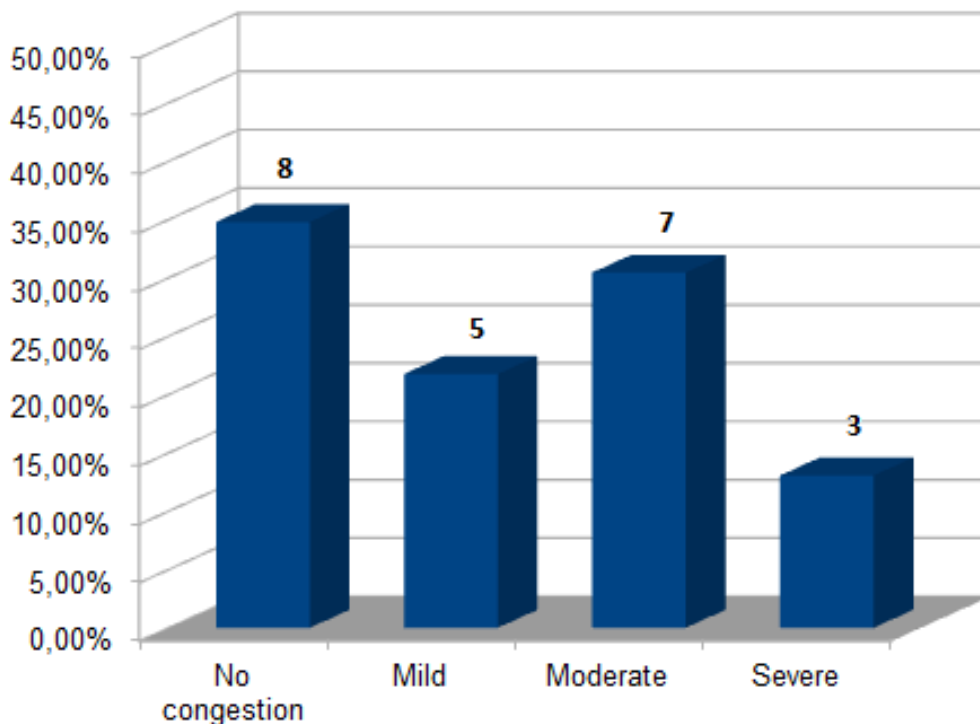


Figure 1. Degree of congestion severity according to the number of B-lines on LUS: No congestion: <5 lines; Mild: 5-14 lines; Moderate: 15-30 lines; Severe: > 30 lines.

Table 2 describes all congestion parameters. Bendopnea was present in 60.9% of patients, and CCS indicated congestion in 21,7% of them. On hemodynamic evaluation, PCWP \geq 18 mmHg was present in 56.5% of patients and RAP \geq 10 mmHg was present in 34.7% (cut-off values reported in the literature) (15). The mean of NT-proBNP was 1581 pg/ml, and 56.5% had values \geq 1000 pg/ml.

Table 2. Congestion Parameters

Signs and symptoms of congestion, no (%)	
Jugular distension	6 (26)
Hepatojugular reflux	9 (39.1)
Peripheral edema	10 (43.4)
Third heart sound	2 (8.7)
Rales	4 (17.3)
Orthopnea	20 (86.9)
Bendopnea	14 (60.9)
Trepopnea	10 (43.5)
No signs of congestion	2 (34.6)
CCS \geq 5, no (%)	5 (21.7)
B-lines, no (%)	
< 15	13 (56.3)
\geq 15	10 (43.7)
Hemodynamic Findings	
PCWP, mmHg	18.3 \pm 8
RAP, mmHg	7.7 \pm 3.9
Cardiac Index, l/min/m²	2.3 \pm 0.6
Transpulmonary gradient, mmHg	9.8 \pm 7.9
PVR, Woods units	2.6 \pm 2.5
NT-proBNP, pg/ml	1581 (115 – 6468)

Values are no (%), mean \pm SD or no (min – max)

CCS = clinical congestion score; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; RAP = right atrial pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; NT-proBNP = amino-terminal portion of B-type natriuretic peptide.

Hemodynamic findings and pulmonary congestion patterns, stratified by number of B-lines.

When comparing patients with or without congestion as defined by B-lines in LUS, there was no difference in PCWP or RAP, as well as in clinical examination findings or NT-proBNP values (Table 3). Interestingly, patients with B-lines \geq 15 had lower cardiac index (CI) than subjects with B-lines <15.

Table 3. Hemodynamics findings and pulmonary congestion patterns according to the pattern of B-lines:

Characteristics	B-lines \geq 15 (n= 10)	B-lines < 15 (n= 13)	p Value
Hemodynamics findings			
RAP, mmHg	6.5 (4; 9.75)	9 (5; 10.5)	0.769
sPAP, mmHg	48 (29.5; 62.5)	34 (28; 56)	0.369
dPAP, mmHg	21 (10.75; 31.25)	20 (12.5; 25)	0.584
mPAP, mmHg	31 (16.25; 41.5)	28 (17.5; 35.5)	0.616
PCWP, mmHg	19 (10.5; 28.5)	18 (12.5; 22)	0.686
Transpulmonary gradient, mmHg	10 (2.75; 17.5)	7 (3.5; 10.5)	0.376
CI, l/min/m ²	1.95 (1.72; 2.18)	2.62 (2.15; 3.21)	0.02
PVR, woods unit	3 (0.57; 4.37)	1.6 (1.0; 2.42)	0.376
Physical Examination Findings			
CCS	3 (2; 5.5)	3 (1; 4)	0.923
AVDS	2.5 (1.0; 7.25)	5 (2.7; 7.5)	0.407
Bendopnea	4 (28.6)	10 (71.4)	0.079
Trepopnea	3 (30)	7 (70)	0.263
NT-proBNP	1090.5 (484.1; 3275)	1060 (339.9; 2118)	0.563

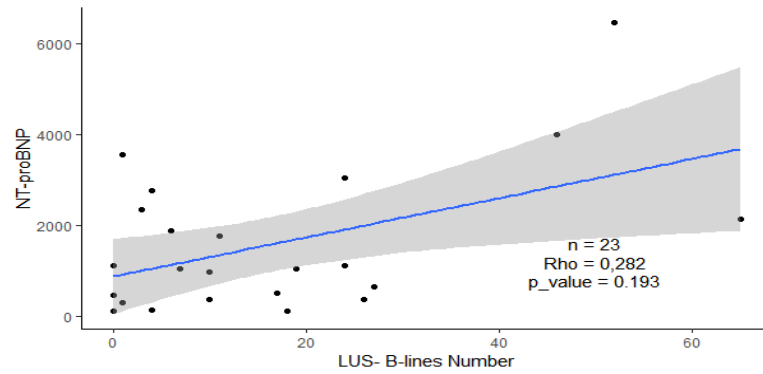
Values are median (25th; 75th) or n (%).

RAP, right atrial pressure; sPAP, systolic pulmonary artery pressure; dPAP, diastolic pulmonary artery pressure; mPAP, mean pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance; CCS, Clinical Congestion Score; AVDS, Analogue-Visual Dyspnea Scale; NT-proBNP = amino-terminal portion of B-type natriuretic peptide.

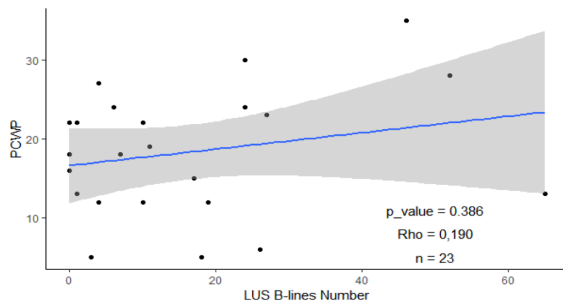
Correlation among LUS, NT-proBNP, and hemodynamic findings.

Figure 2a shows there is no correlation between NT-proBNP and LUS-B-lines number. Figures 2b and 2c shows that LUS B-lines number had no correlation with PCWP, but an inverse, significant correlation with CI, respectively. NT-proBNP had a positive correlation with PCWP and also a negative correlation with CI (Figures 2d and 2e, respectively).

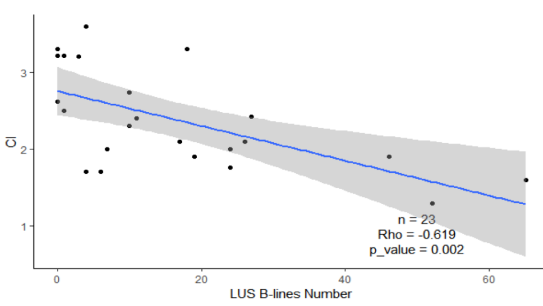
2A



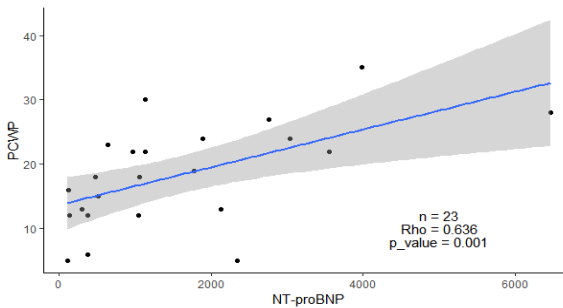
2B



2C



2D



2E

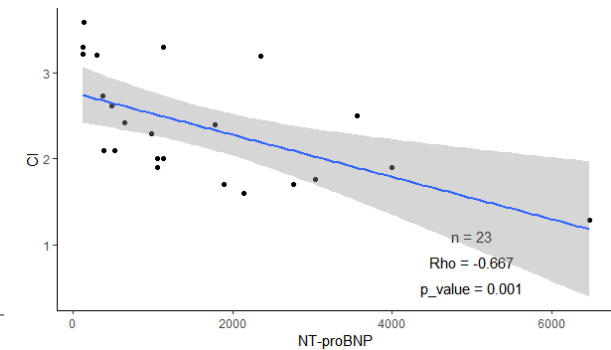


Figure 2. Correlation between LUS B-lines number and NT-proBNP levels (2A) and PCWP (2B) and CI (2C). Correlation between NT-proBNP and PCWP (2D) and CI (2E).

Comparison of several parameters to evaluate congestion

We further explored whether all parameters commonly used to assess congestion would provide additive information. In a venn diagram (Figure 3) we depict these findings, and observe that 18 patients (78,3%) showed signs of congestion by any of the three parameters included (LUS, NT-pro BNP and CCS). In this diagram we can also notice that only three patients had congestion detected by

the three methods simultaneously. 13 subjects (56.5%) had NT-proBNP>1000, but only 6 of them had clinical or ultrasonographic findings of congestion.

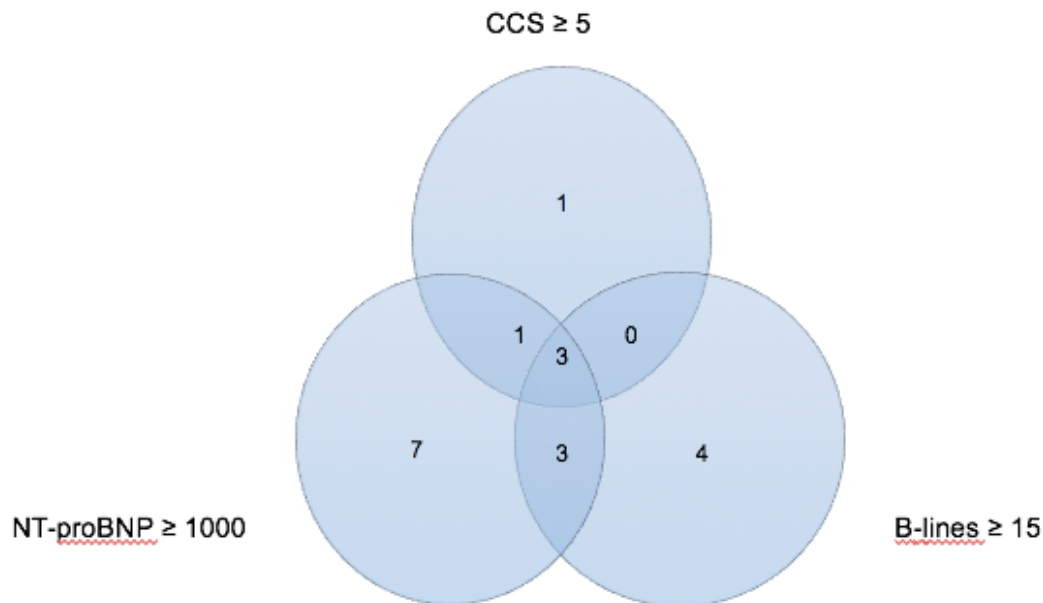


Figure 3. Venn diagram demonstrating all patients with any positive parameter of congestion.

DISCUSSION

This study showed that in a group of patients with advanced HF referred for evaluation for heart transplantation, the number of B-lines was not correlated to PCWP or RAP in RHC, but it was inversely correlated to CI. Moreover, our findings showed that NT-proBNP was not correlated to number of B-lines, but was correlated to PCWP and CI, demonstrating its direct relation both to high filling pressures and to the prognosis of HF.

In the 1990s, LUS was first proposed to detect acute pulmonary edema in critically ill patients (16). However, it was only in 2004 that this test was used in combination with Doppler echocardiography to identify pulmonary congestion in patients with HF admitted to a cardiologic ward (17). Thus, LUS has been incorporated into clinical practice as an important tool in the evaluation of pulmonary congestion in patients with HF, and its accuracy in this purpose has also been much

studied in the last two decades, proving to be superior to physical examination and to radiography for the diagnosis of congestion (18).

LUS was also shown to add value to the natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) both for diagnosis and prognosis and for the treatment of patients with decompensated HF. According to an earlier study in a scenario of congestion assessment in outpatients, positive correlations between LUS data and natriuretic peptide levels were reported, showing that the cut-off point of 15 B-lines or more showed the best accuracy when the reference for HF decompensation was the combined approach of NT-proBNP greater than 1000 pg/ml and/or E/e' greater than or equal to 15 (14). Another author, using LUS in the emergency scenario, reported that bilaterally identifying multiple B-lines was a sensitive but not specific predictor of BNP elevation greater than 500pg/ml (19). The latter was the first published study to show that the presence of B-lines correlated with higher levels of BNP.

In the present study, less than half of the patients showed B-lines ≥ 15 and only half of them showed elevated filling pressures. We also did not detect correlation between number of B-lines and NT-proBNP values. Otherwise, NT-proBNP was correlated to PCWP and CI, and these findings are consistent with those of previous works, showing that natriuretic peptides identify hemodynamic congestion, a condition that precedes pulmonary congestion, which is identified by B-lines (14, 20, 21). Furthermore, according to literature, NT-proBNP is also a predictor of prognosis in HF (7), which is apparently poor in this sample.

There are few studies comparing number of B-lines with invasive hemodynamic measures in patients with advanced HF. In the HF scenario, RHC is considered the best diagnostic method for congestion assessment compared to clinical assessment, LUS, NT-proBNP, and Doppler echocardiography, although only LUS assesses interstitial edema directly. However, its routine performance for the management of HF is not justified, due to a neutral impact on overall mortality and hospitalization, besides being an invasive exam with an increased risk of related complications (9). On the other hand, it becomes mandatory in patients undergoing cardiac transplantation to assess pulmonary pressures, CI and filling pressures. Chakko et al. studied 52 patients with advanced chronic HF referred for evaluation for heart transplantation in order to establish a relationship between findings of clinical history, physical examination, chest X-ray and PCWP, but at the time of the study, LUS was not yet available (22). In the same scenario, we have not shown a

correlation between findings of clinical history and physical examination to PCWP or RAP. However, we demonstrated that the number of B-lines was inversely correlated to CI, which may represent the actual severity of HF in this sample.

In another scenario, a study evaluated 20 pre and post cardiac surgery patients with LUS, chest X-ray, pulmonary artery catheterization and the pulse contour cardiac output (PiCCO) system (23). Positive linear correlations were found between number of B-lines and PCWP and between number of B-lines and systolic pulmonary pressure determined by pulmonary artery catheterization, but no significant correlations were observed between B-lines and CI, the latter going against our finding that number of B-lines was inversely correlated to CI. In 2009, Lichtenstein et al evaluated 102 patients hospitalized in intensive care units (ICUs), all under mechanical ventilation and submitted to pulmonary artery catheterization, as a way of correlating pulmonary congestion identified with LUS (through B-lines) and PCWP (24). With the results obtained it was possible to further validate the concept that B-lines derive from the excess fluid along the interlobular septa caused by the elevation of PCWP, with consequent hydrostatic pulmonary edema. A recent study evaluated 73 critically ill patients (admitted to ICUs) and concluded that B-lines allow good prediction of pulmonary congestion, but are of limited utility for the prediction of hemodynamic congestion indicated by PCWP (25). The aforementioned studies evaluated the presence of congestion in a setting of critically ill patients and pre and post cardiac surgery patients, however, none of them specifically evaluated patients with pulmonary congestion secondary to advanced HF, except for one in whom LUS was not yet used purpose.

Through the venn diagram we were able to understand the absence of a specific method to detect congestion, since only two patients showed congestion with all parameters (CCS, NT-proBNP and LUS). From this analysis and the evaluation of data from literature, we realized that the correct identification of congestion requires the integration of several methods: complete clinical evaluation, pulmonary congestion investigation in an invasive or ultrasound way, assessment of hemodynamic congestion through PCWP and measurement of natriuretic peptides (20, 26).

LIMITATIONS OF THE STUDY

Patients included in this study were a selected group with chronic HF referred for evaluation for cardiac transplantation. The findings cannot be applied to patients with acute HF, in whom the correlation between LUS and hemodynamic findings seems to be better. There is a general misconception that the clinical features of congestion match the severity of HF and its absence indicates normal filling pressures. It is known that some patients with HF do not present clinical or radiographic signs of congestion, despite markedly high filling pressures and depressed cardiac output (22). Although the small sample is a probable and important limitation to demonstrate correlation between number of B-lines with both PCWP and RAP, we can evidence inverse correlation between number of B-lines and CI, which might underscore that this imaging method could demonstrate the severity of the HF. Possibly, the evidence of congestion through B-lines is not as reliable in this group of patients or could be detected if the sample was larger. However, even with this limitation, we were able to show the positive correlation between NT-proBNP and PCWP, which is in agreement with data in the literature.

The interobserver analysis of the ultrasound findings was not performed due to the logistic failure of unavailability of the two evaluators at the same time.

CONCLUSIONS

In this sample of patients with advanced HF, B-lines evaluated by LUS were not correlated with PCWP or RAP in RHC, but it was inversely correlated with CI, which might suggest a relation to the severity of HF. Further, it seems no single marker of congestion can predict RHC findings in this group of patients.

REFERENCES

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
2. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail.* 2015;21(6):519-34.
3. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin.* 2016;12(3):323-33.
4. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-6.
5. Sauer J, Rabelo ER, Castro RA, Goldraich L, Rohde LE, Clausell N, et al. Nurses' performance in classifying heart failure patients based on physical exam: comparison with cardiologist's physical exam and levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *J Clin Nurs.* 2010;19(23-24):3381-9.
6. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 2004;20(7):697-702.
7. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(19):1921-9.
8. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170(6):507-14.
9. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* 2005;294(13):1625-33.
10. Muniz RT, Mesquita ET, Souza Junior CV, Martins WA. Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(6):577-84.
11. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008;134(1):117-25.

12. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012;38(4):577-91.
13. Frassi F, Gargani L, Tesorio P, Raciti M, Mottola G, Picano E. Prognostic value of extravascular lung water assessed with ultrasound lung comets by chest sonography in patients with dyspnea and/or chest pain. *J Card Fail.* 2007;13(10):830-5.
14. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1141-51.
15. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989;261(6):884-8.
16. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1640-6.
17. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1265-70.
18. Kataoka H, Takada S. The role of thoracic ultrasonography for evaluation of patients with decompensated chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1638-46.
19. Manson WC, Bonz JW, Carmody K, Osborne M, Moore CL. Identification of Sonographic B-lines with Linear Transducer Predicts Elevated B-Type Natriuretic Peptide Level. *West J Emerg Med.* 2011;12(1):102-6.
20. Picano E, Gargani L, Gheorghide M. Why, when, and how to assess pulmonary congestion in heart failure: pathophysiological, clinical, and methodological implications. *Heart Fail Rev.* 2010;15(1):63-72.
21. Volpicelli G, Melniker LA, Cardinale L, Lamorte A, Frascisco MF. Lung ultrasound in diagnosing and monitoring pulmonary interstitial fluid. *Radiol Med.* 2013;118(2):196-205.
22. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart

failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med.* 1991;90(3):353-9.

23. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest.* 2005;127(5):1690-5.

24. Lichtenstein DA, Meziere GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest.* 2009;136(4):1014-20.

25. Volpicelli G, Skurzak S, Boero E, Carpinteri G, Tengattini M, Stefanone V, et al. Lung ultrasound predicts well extravascular lung water but is of limited usefulness in the prediction of wedge pressure. *Anesthesiology.* 2014;121(2):320-7.

26. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):273-85.

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes portadores de IC crônica avançada o diagnóstico e o tratamento de congestão pulmonar tornam-se um desafio, considerando-se que, apesar de já apresentarem elevadas pressões de enchimento das câmaras esquerdas, o remodelamento da vasculatura pulmonar leva ao seu desenvolvimento mais tardio. Além disso, muitas vezes, pode-se diagnosticar erroneamente a presença de congestão quando na verdade os sintomas são secundários ao baixo débito cardíaco decorrente do grau avançado da doença.

Diversos métodos diagnósticos são utilizados para a pesquisa de congestão pulmonar. O exame físico como único método, no entanto, apresenta grande limitação no que tange à acurácia em detectar congestão, visto que esta apresenta-se mais tardiamente em pacientes com IC crônica, como já mencionado. Tendo em conta isso, a associação de métodos de imagem com exames laboratoriais é necessária para auxiliar no diagnóstico.

Nesse trabalho, buscamos avaliar o desempenho do UP associado ao exame físico e ao valor do NT-proBNP para rastreamento de congestão em pacientes com IC avançada em avaliação para transplante cardíaco, comparando os achados com os dados hemodinâmicos do CCD, definidos como o padrão-ouro.

Apesar de não termos conseguido correlacionar as linhas B do UP com as medidas hemodinâmicas de congestão (POAP e PAD), observamos uma correlação inversa daquelas com o índice cardíaco. Haja vista estes achados, apesar de não ter sido possível detectar congestão de forma categórica com o UP, talvez este nos permita inferir a gravidade da doença. De outra parte, a limitação do tamanho da amostra pode significar falta de poder em detectar congestão através do UP, considerando-se que em outros estudos a sua acurácia foi superior em relação a dos exames físico e radiológico, por exemplo. Além disso, é importante levarmos em conta que em estudos anteriores este grupo tão específico de pacientes, o qual apresenta uma fisiopatologia própria de congestão, não foi abordado de forma exclusiva, exceto em um único trabalho no qual o UP ainda não era utilizado com a finalidade proposta.

Da mesma forma, apesar de também não termos conseguido correlacionar os valores do NT-proBNP com o número de linhas B, foi possível identificar correlação significativa direta deste exame com a POAP e inversa com o índice

cardíaco, dados que coincidem com os achados da literatura, e que reiteram a sua importância no auxílio do diagnóstico de congestão e a sua relação com o prognóstico da IC.

Talvez, com um número maior de amostra e com uma avaliação mais pormenorizada de sensibilidade e de especificidade, poderíamos afirmar que o UP teria acurácia semelhante à identificada em estudos anteriores, porém direcionada para este grupo de pacientes. Portanto, mais estudos poderiam esclarecer essa dúvida, ou até mesmo a continuidade deste com a inclusão de mais pacientes prospectivamente. No entanto, conclui-se que, nesse contexto, devemos continuar associando métodos diagnósticos, visto que nenhum exame isolado foi capaz de detectar a presença de congestão.

ANEXOS

ANEXO A**PROTOCOLO OPERACIONAL PADRÃO**Número:

Data:

Nome do paciente:

Prontuário:

Idade:

Data de Nascimento:

Raça:

Peso:

Altura:

IMC:

Etiologia IC: _____**Parte 1 – Anamnese**

1. Medicamentos em uso:

- Betabloqueador AAS
 iECA/BRA Anticoagulante (especificar qual): _____
 Nitrato
 Hidralazina
 Espironolactona Outros _____
 Digoxina
 Furosemida (Dose diária (mg): _____)
 Hidroclorotiazida

2. Se paciente anticoagulado, especificar a causa:

- Evento isquêmico prévio (especificar qual foi o evento)

 Trombo ventrículo esquerdo

 Fibrilação atrial

 Outro

3. Comorbidades:

- Diabetes
 Hipertensão arterial
 DPOC
 Hipertireoidismo
 Hipotireoidismo
 Cardiopatia isquêmica
 Tabagista ativo
 Ex-tabagista (tempo de abstinência: _____)
 Nunca fumou
 Obesidade
 Insuficiência renal crônica
 Outro

4. Aplicar a Escala Análogo Visual de Dispneia:

Mostrar a escala para o paciente e solicitar que o mesmo quantifique sua dispneia.



Parte 2 – Medir frequência cardíaca do paciente

Parte 3 – ECG

Ritmo de base:

QRS:

Parte 4 – Escore Clínico de Congestão

Estertores crepitantes

- 0= não está presente
- 1= < ¼ campos do pulmão (bases)
- 2= ¼ a ½ dos campos pulmonares
- 3= > ½ dos campos pulmonares
- 4= todo campo pulmonar

Terceira Bulha Cardíaca (B3)

- 0= Ausente
- 1= presente

Distensão Jugular. Considerar quantos centímetros a partir do ângulo retroesternal (0-4)

Edema periférico

- 0= Sem edema
- 1= Edema apenas nos tornozelos
- 2= edema nas pernas
- 3= Edema que alcança os joelhos
- 4= Edema que alcança as coxas

História de **ortopneia** na última semana.

- 0= 1 travesseiro em cama plana.
- 1= É necessário mais de um travesseiro par dormir.
- 2= pelo menos um episódio de DPN (dispneia paroxística noturna).
- 3= múltiplos episódios de DPN.
- 4= Pelo menos 1 noite dormiu sentado com respiração curta.

SOMA TOTAL:

Parte 5 - Refluxo hepatojugular

0= Ausente. 1= Presente.

Parte 6 - Classe Funcional - De acordo com a classificação *New York Heart Association* (NYHA).

- 1 = classe I
- 2 = classe II

- 3 = classe III
 4 = classe IV

Parte 7 - Pesquisa de trepopneia

Perguntar se existe alguma preferência de decúbito para dormir, e por quê.

Evita decúbito lateral esquerdo?

- Sim
 Não

Parte 8 - Pesquisa de bendopneia (inclinar-se para a frente como se estivesse amarrando os sapatos)

Presente? (se for reportada dispneia após 30 segundos de flexão)

- Sim
 Não

Parte 9 – Cateterismo cardíaco direito

PA
 PAD
 POAP
 PSAP
 PDAP
 PMAP
 GTP
 GTD
 IC
 DC
 SatvO2

Parte 10 - Valor do NtproBNP

Dados Complementares: (prontuário do paciente)

1. Ecocardiograma:

Data do Exame:

Átrio Esquerdo

Tamanho VE (D/S)

Fração de Ejeção

E-E'

PSAP

PVC

VD

TAPSE

Insuficiência mitral Mínima Leve Moderada Grave

Insuficiência Tricúspide Mínima Leve Moderada Grave

Insuficiência Aórtica Mínima Leve Moderada Grave

Outras valvopatias (se existentes)

2. Ergoespirometria:**Data do exame:**

Paciente não realizou []
Rpico
Ventilação periódica [] Sim [] Não
VO2pico (com percentual do previsto)
VE/VCO2 (slope)
PETCO2 de repouso
OUES
Resposta pressórica
Resposta cronotrópica
Ocorrência de arritmia durante o teste [] Sim [] Não

3. Exames laboratoriais (o mais recente dentro dos últimos 3 meses):

Creatinina
Uréia
Sódio
Potássio
Hemoglobina
Plaquetas
TGO
TGP
Albumina
Bilirrubinas (total / direta / indireta)
Tempo de protrombina
HBA1c

4. Presença de dispositivos:

[] Não
 [] CDI
 [] Ressincronizador
 [] CDI + Ressincronizador

Executor: _____

ANEXO B

METODOLOGIA PARA A REALIZAÇÃO DA ECOGRAFIA PULMONAR

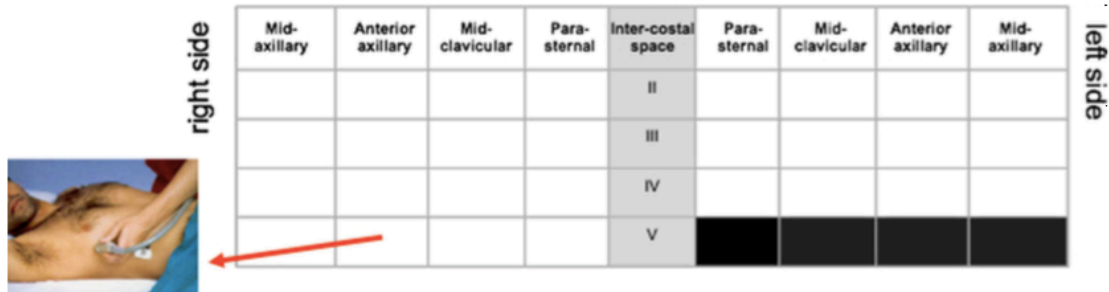


Figura 1. Esquema de varredura de 28 pontos do tórax ântero-lateral. (Adaptado de Jumbrik et al, 2004).

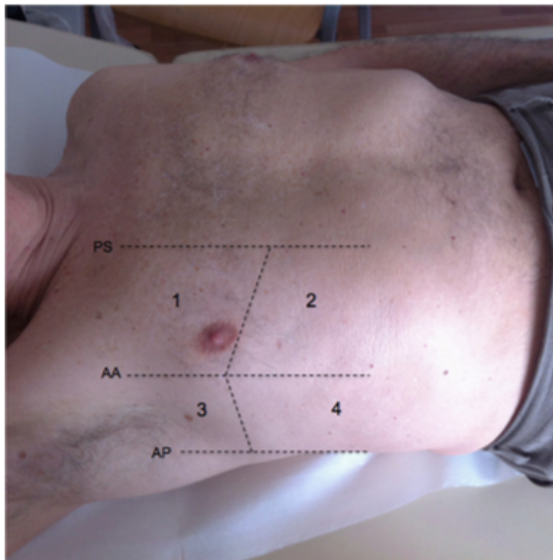


Figura 2. Esquema de varredura do tórax anterolateral. (Adaptado de Volpicelli G et al, 2006).

Soma de linhas B em cada zona analisada:

Primeira zona D _____ E _____

Segunda zona D _____ E _____

Terceira zona D _____ E _____

Quarta zona D _____ E _____

Quantas linhas B (TOTAL)?

Grau de severidade de congestão pulmonar:

Leve (5-14 linhas B)

Moderado (15-29 linhas B)

Severo (>30 linhas B)

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CAAE: 65815717.7.0000.5327

DESEMPENHO DA ECOGRAFIA PULMONAR E DO EXAME FÍSICO EM COMPARAÇÃO COM O CATETERISMO CARDÍACO DIREITO PARA PESQUISA DE CONGESTÃO PULMONAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA GRAVE EM AVALIAÇÃO PARA TRANSPLANTE CARDÍACO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a presença de congestão pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca grave em avaliação para transplante cardíaco. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Programa de Pós Graduação em Cardiologia e pelo Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

- a. responder a um questionário sobre avaliação de falta de ar;
- b. realização de exame físico pela equipe de pesquisa, onde será avaliado se você sente falta de ar em diferentes posições, ausculta cardíaca, palpação abdominal, verificação de edema (inchaço) de membros inferiores e dilatação da veia do pescoço (turgência jugular);
- c. coleta de amostra de 5ml (uma colher de chá) de sangue para realizar um exame que avalia uma substância relacionada à congestão (NT-proBNP);
- d. realização de ecografia pulmonar, imediatamente antes da realização do cateterismo cardíaco direito (exame solicitado pelo seu médico como parte da avaliação do seu problema cardiológico);
- e. também poderá ser necessária revisão de alguma informação registrada em seu prontuário.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, uma vez que a ecografia pulmonar é um exame não-invasivo e não oferece riscos ao paciente que é submetido ao mesmo. A realização da ecografia pulmonar, do exame físico e do questionário levarão em média 20 minutos. Poderá haver desconforto na coleta de sangue, podendo ocorrer dor leve e mancha escura no local.

A participação poderá ou não trazer benefícios diretos, mas os resultados desta pesquisa podem melhorar a avaliação da presença de congestão e o ajuste de diuréticos.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra Andréia Biolo pelo telefone 33598000 ramal 8344, com a pesquisadora Dra Fernanda Barth pelo telefone 992536626 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Este termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o termo

Assinatura

Local e Data: _____