

Dissertação de mestrado

ECOGRAFIA PULMONAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA ESTÁVEIS

Leonardo Hennig Bridi

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**ECOGRAFIA PULMONAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA ESTÁVEIS**

Autor: Leonardo Hennig Bridi

Orientadora: Andréia Biolo

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

Porto Alegre

2018

Aos pacientes, que são o motivo do nosso estudo e trabalho como médicos e cientistas.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares e minha esposa Luciana que me apoiaram nas minhas escolhas e são meus inspiradores na vida.

À professora Andreia Biolo, excelente mestre e orientadora, à qual devo muito do meu desenvolvimento como pesquisador.

A Priscila Raupp da Rosa, colega, amiga e parceira de pesquisa e ambulatório a qual devo muito ao desenvolvimento e acompanhamento dos pacientes deste trabalho.

A Marciane Rover, ótima médica cardiologista, amiga e colaboradora deste trabalho.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, importante instituição de assistência e pesquisa médica, na qual desenvolvi grande parte da minha formação.

Ao Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, também centro de excelência ao desenvolvimento científico, atendimento e formação médica.

Ao FIPE, Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas, financiador dessa pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
1 REVISÃO DE LITERATURA	9
1.1. Insuficiência cardíaca	9
1.2. IC e congestão	9
1.3. Exames complementares para avaliação de congestão	12
1.4. Ecografia pulmonar para avaliação de congestão	13
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	18
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	19
5. ARTIGO EM INGLÊS	21
DISCUSSION	33
ACKNOWLEDGEMENTS	35
CONFLICT OF INTEREST	36
6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
7 ANEXOS	40
8 APÊNDICES.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Lung ultrasound = LUS

Intervalo de confiança = IC

Insuficiência cardíaca = IC

Heart failure = HF

Blood pressure = BP

Porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B = NT-proBNP

Razão das chances (odds ratio) = OR

Índice de massa corporal = IMC

Body mass index = BMI

Hipertensão arterial sistêmica = HAS

Diabetes melito = DM

Central venous pressure = CVP

Acetyl salicylic acid = ASA

Analog-visual dyspnea scale = AVDS

6-min walk test = 6mWT

New York Heart Association = NYHA

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo = FEVE

RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) tem como um importante alvo terapêutico o controle da congestão pulmonar. Entretanto, o exame físico muitas vezes falha em detectar adequadamente congestão nos pacientes ambulatoriais. Desta forma, a ecografia pulmonar é uma ferramenta útil para a detecção de congestão e pode facilitar o manejo clínico desses pacientes. No presente trabalho, tivemos por objetivo avaliar o uso da ecografia pulmonar para a detecção de congestão pulmonar em pacientes com ICFER e compará-la com outras medidas de congestão. Para isto, foi realizada ecografia pulmonar e outros métodos de detecção de congestão e de performance física em pacientes estáveis ambulatoriais com ICFER e sem evidência clínica de congestão. O número de linhas B na ecografia pulmonar foi comparada com os outros métodos e com desfechos clínicos. Foram incluídos 52 pacientes com ICFER (60 ± 14 anos; 77% masculinos) entre 2015 e 2018. A mediana de linhas B foi 5(2.75 10.00) e a mediana de NT-proBNP foi 649(277; 1604). Sete pacientes (13.5%) foram definidos como congestos somente pela ecografia pulmonar. Houve relação significativa entre o número de linhas B e a medida de NT-proBNP, escore clínico de congestão e o teste de caminhada de 6 minutos. Não houve diferença significativa no número de linhas B entre os grupos de pacientes com necessidade de uso adicional de furosemida. Em vista destes achados, em pacientes com ICFER estáveis, a ecografia pulmonar detectou congestão em pacientes que clinicamente não estavam congestos, e se correlacionou com outros métodos de avaliação de congestão, principalmente o NT-proBNP. A avaliação da congestão subclínica com diferentes métodos pode auxiliar o manejo clínico desses pacientes, e seu papel na avaliação prognóstica deve ser avaliado em estudos futuros.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, congestão pulmonar, ultrassonografia pulmonar, linhas B.

ABSTRACT

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) has as an important therapeutic goal the management of pulmonary congestion. However, physical exam many times fails in detecting accurately congestion in outpatients. Lung ultrasound (LUS) is a useful tool for congestion detection and may help clinical management of these patients. In this study, we aimed to evaluate LUS in detecting pulmonary congestion in HFrEF patients and compare it to other congestion measures. For that, LUS and other methods to assess congestion and physical capacity were performed in outpatients with HFrEF and no clinical evidence of congestion. B-lines number was compared with other methods and follow-up outcomes. Fifty-two subjects (60±years; 77% males) were enrolled between 2015 and 2018. Median B-lines number was 5(2.75; 10.00) and NT-proBNP median 649(277; 1604). Seven patients (13.5%) were defined as congested only through LUS. There was significant relation between B-lines and NT-proBNP, clinical congestion score and 6-min walk test. There was not difference in B-lines number in groups that required or not additional use of furosemide. In front of these findings, in stable HFrEF patients, LUS detected pulmonary congestion in patients who clinically were not evaluated as congested, and correlated with other methods to assess congestion, mainly NT-proBNP. Subclinical congestion assessment with different methods may help clinical optimization of these patients. Its role in prognosis evaluation should be analyzed in future studies.

Key-words: heart failure, pulmonary congestion, lung ultrasound, B-lines.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) consiste em uma síndrome caracterizada por uma série de sinais e sintomas decorrentes do desequilíbrio entre as necessidades circulatórias do organismo em relação ao débito cardíaco. Esses sinais e sintomas também podem decorrer da adequação do débito cardíaco somente com aumento das pressões intracavitárias das câmaras cardíacas. (1) A identificação e diagnóstico da IC dependente de uma avaliação clínica e exames físicos minuciosos, buscando nesta avaliação fatores de risco e sinais incipientes de condições que levam a IC. Esta avaliação também direciona para a necessidade de testes diagnósticos complementares visando o diagnóstico etiológico e o melhor manejo terapêutico posterior. (2)

A IC consiste em uma importante causa de morbimortalidade na atualidade com aumento progressivo de sua incidência e prevalência nos últimos anos. Estima-se que em países desenvolvidos de 1-2% dos adultos sofrem de IC, estimativa que chega a 10% dos indivíduos com mais de 70 anos. (1) No Brasil, 20 em 1000 indivíduos entre 65-69 anos sofrem de IC. Número que sobe a mais de 80 por 1000 indivíduos com mais de 85 anos. Em nosso país, a IC descompensada é causa de um número importante de hospitalizações, sendo considerada a causa mais frequente de internações por causas cardiovasculares.

Muitos esforços têm sido feitos nos últimos anos para melhorar o manejo desta condição. O tratamento com betabloqueadores (3), inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) (4) bem como antagonistas da aldosterona (5) foram marcantes para a melhora do prognóstico a longo prazo dos pacientes com IC. Entretanto, um aspecto importante do manejo desses pacientes consiste no alívio sintomático, bem como a capacidade de exercícios, controle da congestão pulmonar e sistêmica também são fundamentais.

1.2. IC e congestão

A síndrome da IC se inicia com eventos diversos, cardiológicos ou extra cardíacos, que levam a hipoperfusão tecidual por baixo débito para uma dada

necessidade do organismo. Este estado de baixo débito acarreta, dentre outros eventos, hipoperfusão renal, conhecidamente desencadeadora de mecanismos neuro-hormonais que tem dentre outros efeitos a retenção hidrossalina. (6)

Os pacientes com IC frequentemente apresentam sintomatologia e eventos decorrentes deste efeito, sendo fundamental nesses casos o uso de diuréticos de alça para alívio sintomático e estabilização. (7) Após o manejo inicial não se tem dados objetivos para a retirada desses medicamentos, permanecendo a maioria dos pacientes em uso crônico de diuréticos de alça. O uso crônico de diuréticos é necessário para alguns deles, entretanto, alguns efeitos colaterais são observados com o uso prolongado destes, como distúrbios hidroeletrólíticos relacionados ao aumento do volume urinário, reações de hipersensibilidade e ototoxicidade. (8) A definição de quando os diuréticos devem ser mantidos ou em quais pacientes a sua suspensão é possível permanece indefinida. (9)

Diversos aspectos clínicos da anamnese e do exame clínico são utilizados para a avaliação do paciente com IC. Dispnéia aos esforços, ortopnéia e dispnéia paroxística noturna estão dentre os principais dados de anamnese, os quais sugerem um estado de hipertensão capilar pulmonar já permitindo edema interlobular. (2) Entretanto, a dispnéia pode também decorrer da redução do débito cardíaco. Aproximadamente 90% dos pacientes com IC aguda referem dispneia, a qual depende de diferentes mecanismos como a congestão pulmonar, eventos psicológicos e psicossociais. (10) Outros pacientes apresentam queixas relacionadas a congestão venosa periférica como edema de membros inferiores, saciedade precoce, ganho ponderal e aumento da circunferência abdominal. (2)

O exame físico minucioso traz diversas informações referentes ao estagiamento, gravidade e avaliação terapêutica dos pacientes com IC. Desde a ectoscopia, avaliando a cor da pele, sinais de esforço respiratório ou desconforto, padrão respiratório tipo Cheyne-Stokes, emagrecimento, bem como o estado de alerta, podem aos poucos direcionando o examinador para a causa da IC e o seu diagnóstico clínico. (11)

A busca por sinais clínicos de congestão é de extrema importância durante o exame físico do paciente com IC. A avaliação do pulso jugular externo mantém uma boa sensibilidade e especificidade apesar de diferenças interobservador. Outros aspectos que alteram sua avaliação concernem a respeito de insuficiência tricúspide severa isolada, hipertensão arterial pulmonar isolada ou

disfunção ventricular direita isolada. A presença de crepitações durante a ausculta pulmonar em pacientes com IC revela a presença de líquido nos espaços alveolares decorrente do extravasamento do interstício. Estes podem estar ausentes quando uma drenagem linfática aumentada às custas de congestão crônica está organizada. Outro sinal ao exame do tórax são os sibilos decorrentes do broncoespasmo reflexo ao processo de congestão alveolar pulmonar. Também abolição do murmúrio vesicular pode ser aferida na vigência de derrames pleurais. Edema de membros inferiores é outro sinal frequentemente observado nos pacientes com IC com congestão sistêmica, apesar de não específico e presente em outras condições clínicas. (11)

A aferição de sinais de hipoperfusão tissular decorrente de baixo débito cardíaco também é outra finalidade importante do exame físico. Hipotensão arterial, extremidades frias, pressão de pulso estreitada, pulsos periféricos finos, pele moteada e alteração do estado mental são alguns dos sinais observados nessa situação. Em situações crônicas por vezes são observados valores de pressão arterial e pressão de pulso baixas na ausência de hipoperfusão, isso é comum em pacientes compensados cronicamente a um débito cardíaco baixo. (2)

A avaliação dos sinais clínicos de congestão em conjunto com os sinais de hipoperfusão são extremamente importantes para a classificação e manejo do paciente com IC. (12) Drazner e cols em 2008 descreveram a associação de variáveis clínicas refletiam medidas invasivas em pacientes com IC avançada. (13) Os achados principais são demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 – performance de achados do exame físico para detecção de congestão.

Achado	sensibilidade	especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
Creptações	15	89	69	38
Terceira bulha	62	32	61	33
Ascite (moderada/severa)	21	92	81	40
Edema ($\geq 2+$)	41	66	67	40
Ortopnéia (≥ 2 travesseiros)	86	25	66	51
Hepatomegalia*	15	93	78	39
Refluxo hepatojugular	83	27	65	49
Pressão venosa jugular ≥ 12 mmHg	65	64	75	52
Pressão venosa jugular < 8 mmHg	4,3	81	28	33

* (borda hepática palpável > 4 dedos abaixo do rebordo costal direito)

Atualmente algumas escalas clínicas são utilizadas para quantificar clinicamente o grau de congestão, como o Clinical Congestion Score (CCS). (11) A soma de valores de dados clínicos é realizada a partir dos dados da anamnese e exame clínico, a saber: ortopnéia (0-4 pontos), creptações pulmonares (0-4 pontos), aumento da pressão venosa jugular (0-4 pontos), edema de membros inferiores (0-4 pontos), presença de terceira bulha (0-1 ponto), presença de refluxo hepatojugular (0-1 ponto) e classe funcional NYHA (0-4 pontos). Um paciente é considerado clinicamente congesto quando valores maiores ou iguais a 3 são obtidos.(11)

Achados de exame físico e escalas clínicas de congestão aferem, do ponto de vista fisiopatológico, a congestão clinicamente já manifesta. Entretanto, antes de surgirem sintomas clínicos a congestão pode ser aferida do ponto de vista hemodinâmico. As pressões de enchimento das câmaras cardíacas elevam-se em um estado pré-descompensação considerado congestão hemodinâmica. (14) essa o que é precedido pela congestão hemodinâmica. Ademais os achados do exame físico e anamnese mostram baixa sensibilidade mesmo para achados clínicos de congestão. (13)

1.3. Exames complementares para avaliação de congestão

Diversos exames complementares podem ser utilizados para avaliação de congestão no paciente com IC. Entre eles, os peptídeos natriuréticos, a radiografia de tórax, o ecocardiograma e, mais recentemente, a ecografia pulmonar.

A radiografia de tórax também tem um importante papel na avaliação da congestão pulmonar ao descrever dados como as linhas B de Kerley, derrame pleural e outros dados para avaliação do grau de congestão. Outros achados como a área cardíaca, morfologia da área cardíaca sugerindo aumento de determinadas câmaras ou o aspecto da aorta também trazem informações a respeito da etiologia da IC. Apesar de amplamente disponível e utilizada a radiografia de tórax mostra sensibilidade baixa para a detecção da congestão pulmonar. Em estudo comparativo usando radiografia de tórax e avaliação hemodinâmica invasiva, Mahdyoon e cols. Aferiram que apenas 32% dos pacientes com pressão de oclusão da artéria pulmonar ≥ 25 mmHg apresentavam sinais radiográficos de congestão. (15) Mas como todo exame radiológico tem como desvantagem a exposição à radiação ionizante. (16)

Os peptídeos natriuréticos são biomarcadores encontrados nos cardiomiócitos e liberados na corrente sanguínea em resposta ao estiramento e estresse da parede ventricular e atrial. Diversos tipos de peptídeos natriuréticos são conhecidos e os mais comuns na prática clínica são o BNP e sua porção NT-proBNP, os quais tem implicações bem definidas no diagnóstico diferencial de IC aguda, severidade e prognóstico em pacientes com IC crônica e em estudos para o manejo terapêutico. (17) Diversos fatores podem influenciar nas quantidades séricas de BNP e NT-proBNP, tais como hipertensão pulmonar, idade, insuficiência renal, obesidade, presença de valvopatias cardíacas e mesmo estados hipercinéticos como sepse. A estratificação por idade para o uso do NT-proBNP mostrou melhora do valor preditivo positivo e negativo para o diagnóstico de IC aguda descompensada. (18) O uso de peptídeos natriurético já foi pressuposto como guia para titulação de betabloqueadores em pacientes com IC sistólica sem apresentar, entretanto, aumento significativo das doses alvo comparado com o exame clínico padrão. (19)

A ecocardiografia tem um papel importante na avaliação de pacientes com IC. De fácil acesso, disponível na maioria dos centros, possível de ser realizado a beira-leito e não necessitando radiação, o ecocardiograma geralmente é a primeira modalidade de diagnóstico por imagem para o diagnóstico e também acompanhamento de pacientes com IC. (20) Ambas estrutura e função do miocárdio e válvulas cardíacas são avaliadas com boa precisão pelo ecocardiograma. A avaliação e estimação de pressões intracavitárias, fluxos e gradientes são outros aspectos valiosos do exame ecocardiográfico. Dentre suas limitações estão em principal a compleição física do paciente que pode prejudicar a janela acústica e a variabilidade interobservador. Além das medidas das câmaras cardíacas, as funções sistólica e diastólica dos ventrículos podem ser avaliadas auxiliando o manejo clínico dos pacientes. (2)

1.4. Ecografia pulmonar para avaliação de congestão

A ecografia é um método de diagnóstico por imagem através do qual existe a formação de imagens a partir da absorção e reflexão das ondas sonoras através do organismo. Ela pode ser usada em diferentes sistemas e tem um papel importantíssimo na avaliação dos pacientes com IC. As medidas ecocardiográficas e

o método evoluíram muito permitindo a avaliação etiológica, prognóstica, diagnóstica e hemodinâmica de pacientes com IC em diversos cenários clínicos ambulatoriais, hospitalares, de emergência e inclusive pré-hospitalares.

Por muito tempo o uso das imagens formadas pelo ecógrafo no tórax para avaliação pulmonar foi subutilizada uma vez que o som se propaga com maior dificuldade por estruturas com ar comparado a estruturas sólidas ou líquidas. (21) Com o passar dos anos observou-se que a formação de artefatos de imagem era gerada conforme as condições pulmonares eram observadas e comparadas por outros métodos. Por exemplo, o parênquima pulmonar saudável reflete pobremente o som fazendo com que imagens horizontais de reverberação das linhas pleuropulmonares fossem observadas em intervalos fixos de profundidade ao longo da tela do ecógrafo. Esse artefato foi designado linhas A. Quando o paciente retém líquido no interstício pulmonar o líquido acumulado nos septos interalveolares altera a maneira como o som é absorvido e refletido formando um diferente tipo de artefato, dessa vez hiperecogênico, vertical, iniciando-se na linha pleuroparietal e estendendo-se profundamente até final da tela do ecógrafo. (22) A esse artefato foi denominado linhas B, ou linhas de rabo de cometa. (23) Figura 1. Estudos demonstraram uma correlação entre a presença qualitativa e quantitativa de linhas B no exame ecográfico dos pulmões com a quantidade de líquido intersticial. (23) Outros trabalhos também demonstraram a correlação da aferição da congestão pulmonar com ecografia com o diâmetro da veia cava inferior, outra grande ferramenta para a avaliação volêmica, peptídeos atriais, que são reconhecidamente relacionados a distensão parietal das câmaras cardíacas. (24) (25)

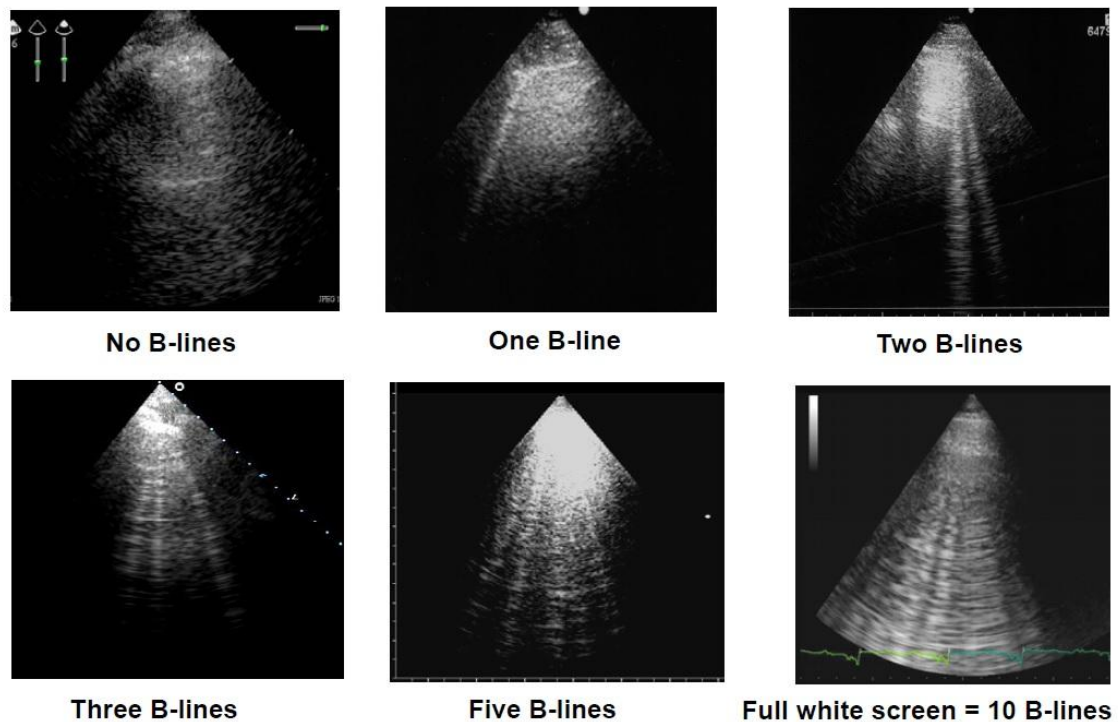


Figura 1 – Linhas B durante ecografia pulmonar

Além da congestão intersticial pulmonar observada nos pacientes com IC, outros efeitos fisiopatológicos também incorrem com a formação de linhas B na ecografia pulmonar. Doenças intersticiais fibrosantes como a esclerose sistêmica formam imagens com linhas B com algumas diferenças como o espessamento subpleural, ausente na congestão pulmonar e a resistência e inalteração das linhas B com diureticoterapia ou diálise. (26) Também a lesão pulmonar aguda secundária a síndrome da angústia respiratória do adulto apresenta um padrão de linhas B a ecografia pulmonar com irresponsividade a diuréticos. (27) (28)

Nos últimos anos a ecografia pulmonar tem se mostrado fidedigna e precisa para definição do padrão de congestão pulmonar em pacientes com IC crônica. (29) Durante sua realização, o edema nos septos interlobulares é identificado e quantificado podendo ser aferido com rapidez e segurança à beira do leito.

Outro aspecto importante desta técnica é sua relativa rapidez para aprendizado e grande concordância interobservador para um exame observador dependente. (29) A reprodutibilidade do teste e acurácia também devem ser destacadas.

Em outros cenários clínicos a ecografia pulmonar já se mostrou um método eficaz, seguro e reprodutível. Comparativamente ao escore de congestão clínica e a radiografia de tórax, a ecografia pulmonar apresenta-se com alta sensibilidade e especificidade, de 86,5% e 73,3% respectivamente, em um contexto de pacientes estáveis ambulatorialmente. (24) Também a presença de congestão pulmonar a ecografia pulmonar mostrou boa correlação com a estimativa da pressão de enchimento capilar pulmonar pela medida $E/e' > 15$ durante a ecocardiografia, com sensibilidade de 82,3% e especificidade de 75,8%. (24) Esses dados são de grande valia no momento da alta hospitalar dado uma vez que até 50% dos paciente internados por congestão pulmonar recebem alta com pouca perda de peso e com pressões de enchimento capilar pulmonar ainda elevadas, o que pode levar à reinternação precoce. (14)

Tem se observado um aumento progressivo no número de estudos sobre ecografia pulmonar. Inicialmente, estes trabalhos foram realizados no contexto de pacientes com IC agudamente descompensada em ambiente de emergência bem como medicina intensiva e medicina de emergência. (30) No contexto ambulatorial, entretanto, ainda são escassas as evidências sobre o uso da ecografia pulmonar como auxiliar terapêutico e estadiamento da congestão nos pacientes com IC. (24)

2 JUSTIFICATIVA

A insuficiência cardíaca é uma síndrome com crescente importância dada a prevalência, morbidade e custos relacionados ao seu tratamento. A avaliação da congestão pulmonar e sistêmica e seu tratamento adequado são partes centrais no manejo dos pacientes com IC. O exame clínico tem sensibilidade baixa para congestão incipiente e congestão hemodinâmica ainda sem repercussão clínica, mas que, se tratada, pode reduzir a necessidade de internação e o risco de descompensação aguda. Nesse contexto, diversos exames complementares podem ser usados para detecção precoce da congestão como os peptídeos natriuréticos e a ecografia pulmonar. Comparado com outros métodos, a ecografia pulmonar tem ampla disponibilidade, boa acurácia diagnóstica, fácil treinamento e reprodutibilidade. Em diversos contextos o uso da ecografia pulmonar já está bem embasado e indicado. Entretanto, em pacientes com IC ambulatoriais, o papel da ecografia pulmonar ainda deve ser explorado. Neste contexto, a identificação de congestão, ou sua exclusão, pode auxiliar no manejo mais adequado dos pacientes, evitando o uso insuficiente ou desnecessário de diurético, respectivamente. Desta forma, pretendemos avaliar a presença de congestão em pacientes ambulatoriais sem congestão clinicamente detectável, e verificar se os resultados da ecografia pulmonar se correlacionam com a evolução clínica e manejo dos pacientes.

3 OBJETIVOS

PRINCIPAL

Descrever a prevalência da presença de congestão em uma amostra de pacientes com ICFER, pouco sintomáticos e com avaliação clínica negativa para congestão.

SECUNDÁRIOS

Avaliar se a detecção de congestão por ecografia pulmonar se correlaciona com outros métodos de avaliação de congestão, e se este dado se associa a eventos clínicos em 90 dias.

Este estudo está relacionado a um ensaio clínico randomizado de retirada de diurético em pacientes com IC sistólica crônica estáveis, o qual está ainda em andamento. Futuramente, pretende-se avaliar se a detecção de congestão pode prever a falha na retirada de diurético nesses pacientes.

4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. 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. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200m.
2. Mann DL. BRAUNWALD'S heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Vol. 1, PhD Proposal. 2015.
3. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson P a, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93(8):968–73.
4. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302.
5. Pitt P. Numb Er 10 the Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients With Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
6. Skinner SL, McCubbin JW, Page IH. Renal Baroreceptor Control of Acute Renin Release in Normotensive, Nephrogenic and Neurogenic Hypertensive Dogs. *Circ Res*. 1964;15(6):522–31.
7. Pelllcori P, Kaur K. Fluid Management Fluid ivianagement in Patients with Chronic Heart Failure. 2015;90–5.
8. Faris R, Flather M, Purcell H, Poole-wilson P, Coats A. Diuretics for heart failure (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(2):CD003838.
9. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2145–53.
10. Pang PS, Cleland JGF, Teerlink JR, Collins SP, Lindsell CJ, Sopko G, et al. A proposal to standardize dyspnoea measurement in clinical trials of acute heart failure syndromes: The need for a uniform approach. *Eur Heart J*. 2008;29(6):816–24.
11. Rohde, L.E.; Beck-da-Silva, L.; Goldraich, L.; Graziottin, T.C.; Palombini, D.C.; Polanczyk CA. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2004;22:697–702.
12. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797–804.
13. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier C V, Shah MR, Miller LW, Russell SD, et al. Value of Clinician Assessment of Hemodynamics in Advanced Heart Failure: The ESCAPE Trial. 2009;170–7.
14. Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *Am J Med*. 2006;119(12 SUPPL.):3–10.
15. Mahdyoon H, Klein R, Eyer W, Lakier JB, Chakko SC, Gheorghide M. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989;63(9):625–7.
16. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology.

- Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–847.
17. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of 2 , 686 Patients in 12 Randomized Trials. 2013;8(3):1–10.
 18. Kim HN, Januzzi JL. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015–9.
 19. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. BNP-guided therapy not better than expert’s clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure. *Congest Hear Fail*. 2005;11(5):245–8.
 20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–71.
 21. Lichtenstein DA. General ultrasound in the critically ill. 2005.
 22. 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.
 23. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. “ Ultrasound Comet-Tail Images ”: A Marker Of Pulmonary Edema *. *Chest*. 127(5):1690–5.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Kroegel C, Society ER. Transthoracic Sonography of Diffuse Parenchymal Lung Disease. 2003;1–8.
 27. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: A useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:1–10.
 28. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, Bevilacqua G, Recchia FA, Picano E. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2769–74.
 29. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9(1):6.
 30. 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.

5. ARTIGO EM INGLÊS**DETECTION OF CONGESTION BY PULMONARY ULTRASOUND IN
AMBULATORY PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED
EJECTION FRACTION**

ABSTRACT

Background: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is a prevalent and important syndrome, which has pulmonary congestion as an important therapeutic target. Lung ultrasound (LUS) may be a useful tool to detect congestion and thus facilitate clinical evaluation and optimization of therapy.

Objective: to evaluate LUS as a tool to detect pulmonary congestion in stable HFrEF patients during clinic visit and correlate it with other congestion measures.

Methods: LUS was performed in association with other methods for detection of congestion, symptoms and exercise performance (clinical congestion score, NT-proBNP, analog-visual dyspnea scale, 6-min walk test) in stable HFrEF outpatients with mild symptoms and without clinical evidence of congestion. Summing of B-lines seen in LUS was compared with other methods for detection of congestion, and with clinical outcomes. B-lines were categorized aiming to determine a more sensitive cutoff in this scenario.

Results: 52 patients with HFrEF (60 ± 14 years; 77% males) were consecutively enrolled from November 2015 to January 2018. Mean ejection fraction was 32% and most common etiology was ischemic (26%). B-lines on LUS had a median of 5 (2.75; 10.00) and the NT-proBNP median was 649 (277; 1604). By LUS evaluation, 13.5% of patients were detected as having congestion. There was significant correlation between B-lines and clinical congestion score (CCS), NT-proBNP and 6mWT. During follow-up period, 15 patients needed additional use of furosemide and this group had a median of 5 (3; 8) B-lines as compared to 4 (1; 11) in the stable group, $p=0,98$. There was no difference in B-lines regarding a composite outcome (additional use of furosemide, hospitalization, emergency department visit), 5 (2; 11) and 5 (1.5; 8.25), respectively, $p=0,78$.

Conclusion: In this cohort of stable, mildly symptomatic patients with HFrEF, both NT-proBNP and LUS detected congestion in a significant proportion of patients, despite no clinical signs of volume overload. Evaluation of congestion besides clinical examination might help to improve therapy in these patients.

Key-words: heart failure, pulmonary congestion, lung ultrasound, ultrasound lung comets, B-lines

BACKGROUND

Heart failure (HF) is a leading hospitalization cause worldwide and an increasing concern about morbidity and costs in healthcare. (1) It is projected substantial increase in HF prevalence in the next decades and strategies to its management are cornerstone. Congestion is known as the most important pathophysiologic mechanism of decompensation in HF and its early detection is crucial to avoid hospitalization. (2)

Physical examination is the primarily method to access pulmonary congestion in outpatients, however has important limitations in stable HFrEF patients. (3) Detecting congestion before it becomes clinical manifest could help clinicians to manage medical therapy and improve outcomes. On the other hand, to exclude congestion more accurately would allow discontinuation of unnecessary drugs such as diuretics. Other tools such as echocardiography and NT-proBNP may suggest subclinical congestion before symptoms appear but their availability and applicability in outpatients are limited.

Lung ultrasound was primarily used to detect congestion and help accessing differential diagnosis of dyspnea in emergency department and intensive care units (4) (5) As an easy and fast method, its applicability in HF outpatient scenario seems to be reasonable in detecting pulmonary congestion in stable HFrEF patients.

METHODS

Study design and population

This was a two-center study involving patients with HFrEF which were enrolled in a randomized clinical trial aiming to discriminate the effects of diuretic discontinuation in stable HFrEF population. Patients seen in the outpatient clinics from the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* and from the *Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul* were included. The inclusion criteria were: 1) Age between 18 and 90 years; 2) HF with low LVEF NYHA class I and II; 3) Left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$ through Simpson method in the past 3 years; 4) Serum potassium

less than 5 mEq/L in the past 6 months; current taking loop diuretic with a daily total dose of 40-80 mg of furosemide. It was also necessary that patients were clinically stable without hospitalization, emergency department visits or increase in diuretic dose in the past 6 months. There were no restrictions regarding the etiology of HF. All subjects signed consent forms before any procedure. The study protocol was approved by the Ethics Committee of both institutions (GPPG 15-0513).

During the first clinical appointment, consent form was firstly applied. After consent, patients were examined, and complementary exams collected. Previously validated CCS was used summing the values obtained in clinical assessment of HF signs and symptoms and consisted of: orthopnea (0–4); pulmonary rales (0–4); increased central venous pressure (CVP) (0–4); peripheral edema (0–4); third heart sound (0–1); hepato-jugular reflux (0–1); NYHA class (1–4). Patients with ≥ 3 points were considered decompensated. (6) Laboratory tests were obtained through peripheral venous blood samples during the clinical visit. Dyspnea was estimated by analog-visual dyspnea scale (AVDS). Finally, patients performed a 6-min walk test (6mWT).

Lung ultrasound

After clinic assessment and before 6mWT a lung ultrasound was performed. Two echograph machines were used: Vivid-I (GE, Norway) probe 3S (1,5 – 3,6MHz) was used in *Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul* and Envisor C HD (Philips, Netherlands) in *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. Anterior and lateral hemi thoraces were scanned through parasternal, midclavicular, anterior axillary and mid axillary from the second to the fifth intercostal spaces as previously described (7). The pulmonary congestion was assessed summing the number of B-lines. Those were defined by laser-like, vertical, hyperechogenic artifacts beginning in the pleural line until the bottom of the screen, not fading and moving synchronously with lung sliding. (7) The total number of B-lines in the 28 space was used to estimate the total pulmonary congestion. (8)(9) The examiner responsible for lung ultrasound was blinded to clinical variables and the attending physicians were not aware of ultrasound results before the end of study.

Follow-up and adverse outcomes

Patients were seen in clinical visits 15, 45 and 90 days after enrollment. Physical exam, CCS, AVDS, blood samples and 6mWT were performed at each visit. Events sought were additional use of furosemide, emergency department visit, hospitalization and a composite outcome of those three.

Statistical analysis

Data was collected throughout standardized forms in both institutions and registered in the electronic platform RedCap (Research Electronic Data Capture) before analysis. The software IBM SPSS Statistics 23 was used for statistical analysis. P values lower than 0.05 were considered significant.

Variables are expressed in mean \pm SD for those with normal distribution, or median (25th; 75th percentiles) for those with non-normal variation. Shapiro-Walk was used to assess normal distribution of all continuous variables. Correlation between different congestion estimates was performed with Spearman's non-parametric analysis. Binary logistic regression analysis was used to assess the relative risk and odds ratio of clinical outcomes with the number of B-lines or its categories.

This study cohort is part of an ongoing clinical trial which aims to evaluate withdrawal of diuretics in stable HFREF patients. It is estimated that 66% of these NYHA I and II patients would show less than 15 B-lines on LUS and would tolerate suspension of furosemide without decompensating in 95% of cases. For those patients with 15 or more B-lines in LUS we estimated 75% would tolerate furosemide withdrawal. Considering a significant p value of 5% and a power of 80%, 76 patients would be necessary for prediction of success of diuretic withdrawal through LUS. In this paper, we present results of the first 52 subjects aiming detection of congestion.

RESULTS

A total of 52 patients were included. Demographic characteristics and parameters are described in Table 1. All patients were compensated and had guideline-directed clinical treatment. There was no hospitalization or emergency department visits within the 6 months before enrollment, and all clinic visits were electively scheduled. Patients had moderate systolic dysfunction, and approximately 77% of patients were in NYHA I functional class, noticing a very stable population. Ischemic heart disease was the most common etiology, followed by hypertensive and idiopathic. All subjects were in current use of betablocker therapy, and around 90% were using ACE inhibitor or angiotensin-receptor antagonist.

Table 1 – Baseline characteristics.

	All (n=52)
Age (years)	62(55; 68)
Female sex	11(22; 4)
Body-mass index	28,2±4,8
Hypertension	31(63.3)
Systolic BP (mmHg)	120(110, 139)
Diabetes mellitus	15(30.6)
Smoking	3(6.1)
Hypothyroidism	4(8.2)
Creatinine (mg/dl)	1.03(0.84; 1.30)
Left ventricular ejection fraction	32.9±8
NYHA class within past 6 months	
I	38(77.6)
II	11(22.4)
6mWT (m)	357±102
Etiology	
Ischemic	13(26.5)
Hypertensive	10(20.4)
Idiopathic	11(22.4)
Alcoholic	6(12.2)
Valvular	2(4.0)
Chagas	3(6.1)
Post-chemotherapy	1(2.0)
Post-partum	2(4.0)
Myocarditis	2(4.0)
Medication	
Beta-blocker	49(100)
ACE inhibitor or angiotensin-receptor antagonist	44(89.7)
Spironolactone	28(57.1)
Thiazide	2(4.1)
Nitrate	13(26.5)
Hydralazine	11(22.4)
Digoxin	32(65.3)
ASA	19(38.8)

Data are presented as the mean ±standard deviation, median(percentile 25; percentile 75) or n(%).

Pulmonary and systemic congestion was measured through CCS, NT-proBNP, CVP and LUS. No patients were clinically decompensated by symptoms or clinical exam. Patients had feel symptoms, low CCS scores and low CVP measures. Despite that, NT-proBNP levels were quite above normal ranges. Table 2 depicts results for congestion variables.

Table 2 – Congestion measures.

	All (n=52)
Number of B-lines on lung ultrasound	5 (2.75; 10.00)
AVDS (mm)	29.3±20.1
CCS (points)	2 (2.00; 3.25)
NT-proBNP (pg/ml)	649 (277; 1604)
CVP (cmH2O)	0 (0; 5)

Data are presented as mean±SD or median (percentile 25; percentile 75). AVDS: analog-visual dyspnea scale. CCS: clinical congestion score. CVP: central venous pressure.

The proportion of patients with congestion as detected by each approach is shown in Figure 1. Congestion was diagnosed in 18 (36.7%) patients by using NT-pro-BNP cutoff levels of 900pg/ml. Considering a cutoff of 15 B-lines to diagnose pulmonary congestion, LUS detected significant pulmonary congestion in 7 (13.5%) patients. As expected by inclusion criteria, no patient had clinical detected congestion.

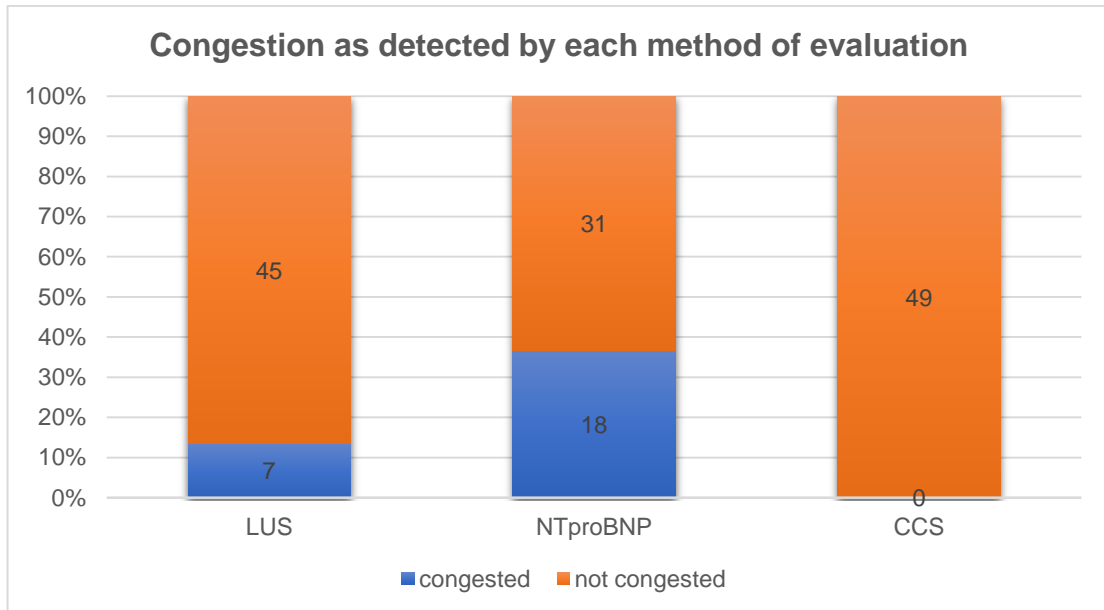


Figure 1 – Percentage of patients with congestion as detected by each method of evaluation.

There was significant positive correlation between the number of B-lines in lung ultrasound and both CCS scores and NT-proBNP values. However, there was no correlation of B-lines and either dyspnea or other findings of congestion by physical examination. Interestingly, the number of B-lines was inversely correlated with the performance in 6mWT. These correlations are shown in Table 3 and Figures 2 and 3.

Table 3 – Correlation between B-lines and congestion and physical capacity variables.

	Correlation coefficient ^a	p
AVDS	0.219	0.131
CCS	0.323	0.024
NT-proBNP	0.432	0.002
CVP	0.083	0.600
6mWT	-0.405	0.004

a Spearman test AVDS: analog-visual dyspnea scale. CCS: clinical congestion score. CVP: central venous pressure.

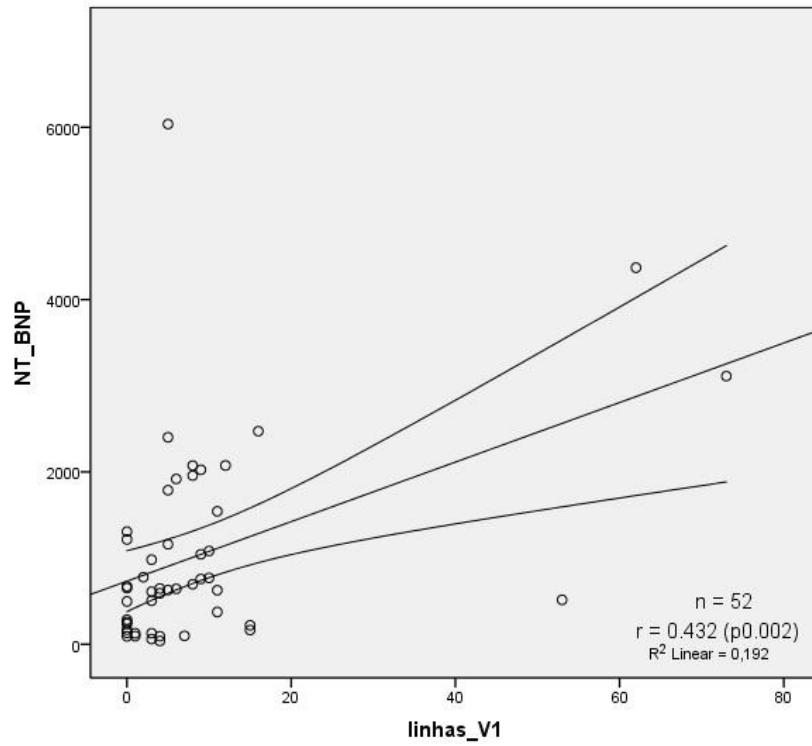


Figure 2 – Correlation between B-lines and NT-pro-BNP.

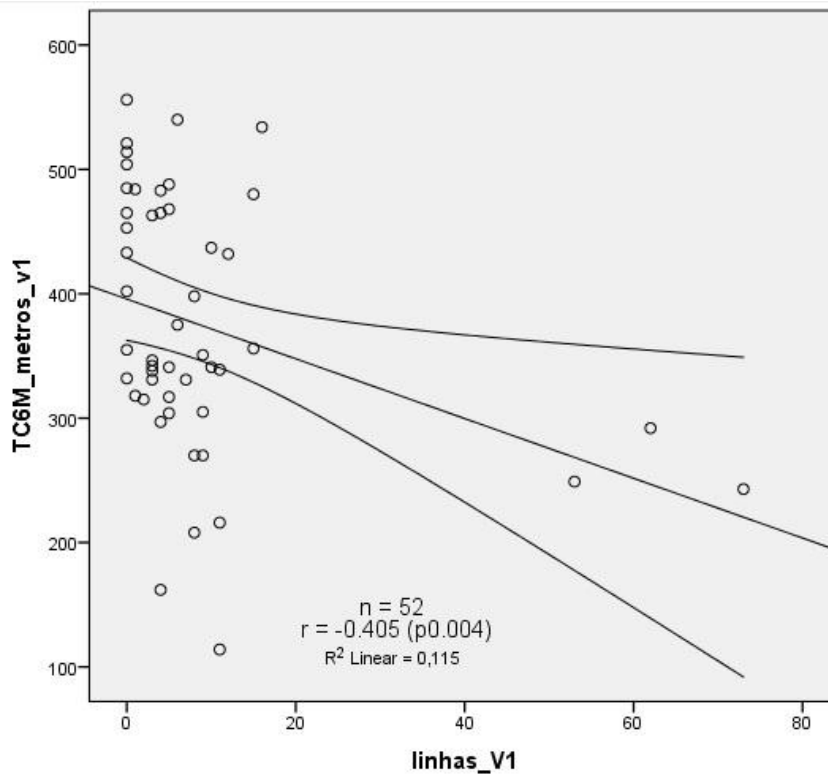


Figure 3 – Correlation between B-lines and 6mWT.

Clinical follow up during visits on days 15, 45 and 90 after enrollment showed that 15 (30.6%) of subjects needed additional use of furosemide besides trial interventional medication (placebo or furosemide). The median B-lines of those who needed additional furosemide was 5(3; 8) in comparison with 4(1; 11) from those who did not $p= 0,98$. Three patients (6.1%) were hospitalized, 2 (4.0%) were seen in the emergency department and 18 (36.7%) had a composite outcome of those three variables (additional use of furosemide, hospitalization or emergency department visit).

B-lines were arbitrary categorized in three categories to look if there was association with pulmonary congestion found with lung ultrasound and clinical outcomes. CAT 1 comprises patients whose lung ultrasound found less than 5 B-lines, CAT 2 between 5 and 9 B-lines and CAT 3 included subjects with 10 or more B-lines in LUS. This categorization was hypothesized to look for lower cutoff of B-lines number in less congested patients.

There was a significant correlation with B-line categories and the need of additional use of furosemide during follow-up period as shown in Table 4. There is an odds ratio of 5.76 IC 95% (1.30 – 25.41) and 0.32 IC 95% (0.32 – 3.15) of being respectively in categories CAT2 or CAT3 in comparison of CAT1.

Table 4 – B-lines and additional furosemide.

	Additional furosemide (n)	OR (IC 95%)	p
Categories			0.006 ^a
CAT1	5	1.00	
CAT2	9	5.76 (1.30 – 25.41)	0.02 ^b
CAT3	1	0.32 (0.32 – 3.15)	0.32 ^b

a Likelihood test b Wald test

Analyzing only patients who were classified as congested thorough LUS, there was no increment of frequency of additional use of furosemide in comparison with overall patients. There was also no significant association between B-line total

number or its category and hospitalization or emergency department visit. There was a significant correlation with B-line categories and the composite outcome during follow-up period as shown in Table 5. There is an odds ratio of 3.60 IC 95% (0.87 – 14.9) and 0.40 IC 95% (0.06 – 2.34) of being respectively in categories CAT2 or CAT3 in comparison of CAT1. Table 6 describes the number of events and frequencies in different categories.

Table 5 – B-lines and composite outcome.

	Composite outcome (n)	OR (IC 95%)	p
Categories			0,034 ^a
CAT1	7	1,00	
CAT2	9	3,60 (0,87 – 14,9)	0,77 ^b
CAT3	2	0,40 (0,06 – 2,34)	0,31 ^b

a Likelihood test b Wald test

Table 6 – Number of events in different B-lines categories.

	Additional use of furosemide (n)	Hospitalization (n)	Emergency department visit (n)	Composite outcome (n)
Categories				
CAT1	5	2	1	7
CAT2	9	0	1	9
CAT3	1	1	0	2
≥15 B-lines	0	1	0	1
<15 B-lines	15	2	2	17

DISCUSSION

In this study, congestion was detected by LUS in 13.5% of a cohort of mildly symptomatic outpatients with stable HFrEF. The number of B-lines was weakly correlated with other congestion variables such as CCS and NT-proBNP. The impact of detection of subclinical congestion in this scenario and its role as a tool for the management of these patients needs to be further evaluated.

It is known the role of pulmonary edema is important in clinical decompensation and hospitalization in patients with HFrEF. (10) Additionally, optimizing therapy regarding filling pressures shows to reduce rehospitalizations. (11) Physical examination, laboratorial analysis and clinical scores were developed to access the risk of outcomes in this population and optimize their treatment.

Echocardiography is an imaging technique to evaluate the filling pressures of heart chambers and predict the risk of decompensation.(12) It gives a wide spectrum of information however is more complex to perform and not so easily done. (13) Estimation of intracardiac chambers pressures, pulmonary artery systolic pressure and systemic vascular resistance index were already used in clinical trials to guide diuretic and vasodilator therapy with good results. (14) Nonetheless, it is difficult to perform serial echocardiograms repeatedly during hospitalization.

LUS is a fast and noninvasive exam that shows in a qualitative and quantitative fashion the pulmonary congestion. (15)(7) It is associate with de extra-alveolar lung water. Its sensitivity and specificity were already been tested in other scenarios and cohorts. (16) The role of LUS in outpatients have not be well established. Majority of studies using LUS to access extra vascular lung water was in intensive care units, emergency department, dyspnea differential diagnosis and acute HF. (17) Reproducibly and interobserver variation is few and it is not needed too many time in training to achieve good acuity in counting B-lines. (18)(19) Small dimensions and resources of echograph are another advantage which allows LUS to be done in many scenarios. (15)

How to deal with pulmonary congestion in an outpatient fashion is not well determined. Clinical scores and physical exam features are used to optimize treatment and prevent acute decompensation and hospitalization, however its accuracy and is sensibility are weak to prevent events such as rehospitalizations. (3)

Natriuretic peptides and echocardiography was also tested to guide therapeutic strategies in managing HF patients. (20)

How LUS could help in preventing clinical outcomes are not well established. Recently, it was described the prognostic value of LUS B-lines in predicting clinical outcomes in outpatients. (21) The present study has described the association of LUS in stable HFrEF patients which were enrolled in a trial testing the viability of diuretic withdrawal. Possible factors that could result in different and lower number of B-lines in our cohort are the fact of very stable patients with low clinical congestion score and lower NT-proBNP. In this scenario, possibly, the cut-off of congestion should be reviewed to detect and predict clinical outcomes.

Clinical, laboratorial, imaging and non-invasive strategies have been studied to diagnose and manage pulmonary congestion in HFrEF patients. (22) It is seen that patients have less rehospitalizations when residual congestion is controlled before discharge.(23) Clinical variables such as dyspnea assessment and scales are useful in short in-hospital evaluation but failed in predicting outcomes after discharge. (24)

Our cohort showed a concordance with other literature studies regarding diagnose of congestion in HFrEF patients. (25) However, it is important to emphasize the clinical stability of our cohort with a very low number of events, level of NT-proBNP and median B-lines number in LUS. Different cutoff values are discussed to aim the best accuracy of LUS in outpatient HFrEF.(16) We evaluated the validity of arbitrary categories of B-lines to explore lower cutoffs in set of stable patients.

It was shown that surrogate endpoints such as additional use of furosemide or composite outcome were statistically more common with increasing number of B-lines. It has been previously shown that patients with HFrEF in different functional classes and methodologies showing positive relation with B-lines and clinical outcomes.(26) Conversely, hospitalizations and emergency department visits had no association but this result can be explained the small number of patients studied and the fact all subjects were stable for at least the previous 6 months. Other studies suggest that assessing B-lines with LUS during hospitalization or outpatient care could predict and maybe guide therapy, preventing rehospitalization and indirectly costs and morbidity of HFrEF patients. (21)

This study is an analysis of a cohort of patients enrolled in an ongoing clinical trial. The objective of the trial is to evaluate the viability of withdrawing

diuretics in stable HFrEF patients. (27) So, there are strict inclusion and exclusion criteria regarding safety of subjects to participate. One of the most important aspects of this is that only very stable patients are analyzed despite their advanced HF. This may explain in part the few number of hospitalization, additional use of furosemide and emergency department visits during the follow up. Another implication is about the median number of B-lines found in our study, fewer than compared in other studies. (25)

Only one observer was responsible for B-line counting in the present study. However, LUS is recognized as a fast and reproducible method of imaging and interobserver variability are not though to change the results. Additionally, attending doctors were not aware of LUS findings as well as the responsible for performing the LUS was unaware of physical exam, NT-proBNP and clinical congestion scores of subjects before study end. B-lines count was not taking into consideration to optimize treatment during follow-up.

Finally, subjects of the study were participating in a randomized placebo-controlled trial. For the analysis of this paper, arm assignment was not broken. This could in part influence the results despite the randomization balance.

In conclusion, in this cohort of stable patients with HFrEF, congestion was detected by NT-proBNP and lung ultrasound in a significant proportion of patients, despite no clinical signs of volume overload. A more accurate evaluation of congestion in this scenario could allow for individualized adjustments of therapy, both avoiding unnecessary diuretics and treating unrevealed congestion. The impact of detecting congestion in this scenario, and the resultant modifications in therapy, must be further analyzed.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank for Priscila Raupp da Rosa, Marciane Maria Rover, Madeni Doebber, Sophia Andreola Borba and Lucas Molinari Veloso, for assistance during enrollment, implementation of protocol and data management for this study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no relationships or competing interests that could be construed as a conflict of interest.

REFERENCES

1. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association. *Circ Hear Fail.* 2013;6(3):606–19.
2. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: A scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European society of cardiology and endorsed by the European society of intensive care medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):423–33.
3. Stevenson LW, Perloff JK. The Limited Reliability of Physical for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. 2013;
4. Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, Dankoff J, Barbic D. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2014;21(8):843–52.
5. Lichtenstein D, Van Hooland S, Elbers P, Malbrain MLNG. Ten good reasons to practice ultrasound in critical care. *Anestezjol Intens Ter.* 2014;46(5):323–35.
6. Rohde, L.E.; Beck-da-Silva, L.; Goldraich, L.; Graziottin, T.C.; Palombini, D.C.; Polanczyk CA. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 2004;22:697–702.
7. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL. 2012;38:577–91.
8. 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.
9. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: A clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(3):356–63.
10. Zile MR, Bennett TD, St. John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from chronic compensated to acute d compensated heart failure: Pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation.* 2008;118(14):1433–41.
11. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2014;7(6):935–44.
12. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure. Applications, Utility, and New Horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):381–96.
13. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Hear Fail.* 2017;
14. Rohde LE, Palombini D V, Polanczyk CA. A Hemodynamically Oriented Echocardiography-Based Strategy in the Treatment of Congestive Heart

- Failure. 2007;13(8):618–25.
15. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9(1):6.
 16. 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.
 17. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: A comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(1):70–7.
 18. Gullett J, Donnelly JP, Sinert R, Hosek B, Fuller D, Hill H, et al. Interobserver agreement in the evaluation of B-lines using bedside ultrasound. *J Crit Care*. 2015;30(6):1395–9.
 19. Noble VE, Lamhaut L, Capp R, Bosson N, Liteplo A, Marx JS, et al. Evaluation of a thoracic ultrasound training module for the detection of pneumothorax and pulmonary edema by prehospital physician care providers. *BMC Med Educ*. 2009;9(1):1–5.
 20. Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Gaggin HK, Bhardwaj A, et al. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: Mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(3):342–51.
 21. Miglioranza MH, Picano E, Badano LP, Sant'Anna R, Rover M, Zaffaroni F, et al. Pulmonary congestion evaluated by lung ultrasound predicts decompensation in heart failure outpatients. *Int J Cardiol*. 2017;240:271–8.
 22. Solomon SD, Stevenson LW. Recalibrating the Barometer Is It Time to Take a Critical Look at Noninvasive Approaches to Measuring Filling Pressures?
 23. Gustafsson M, Alehagen U, Johansson P. Imaging Congestion With a Pocket Ultrasound Device: Prognostic Implications in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2015;21(7):548–54.
 24. Ambrosy AP, Khan H, Udelson JE, Mentz RJ, Chioncel O, Greene SJ, et al. Changes in dyspnea status during hospitalization and postdischarge health-related quality of life in patients hospitalized for heart failure: Findings from the EVEREST trial. *Circ Hear Fail*. 2016;9(5).
 25. Facchini C, Malfatto G, Giglio A, Facchini M, Parati G, Branzi G. Lung ultrasound and transthoracic impedance for noninvasive evaluation of pulmonary congestion in heart failure. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(7):510–7.
 26. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1244–51.
 27. da Rosa PR, Rohde LE, Doebber M, Ribeiro ALP, Prado DP, Bertoldi EG, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, multicenter trial to evaluate the safety and tolerability of furosemide withdrawal in stable chronic outpatients with heart failure: The ReBIC-1 trial. *Am Heart J*. 2017;194:125–31.

6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sintomatologia e morbidade da IC decorre em grande parte pela congestão pulmonar. O manejo e controle deste evento fisiopatológico é de grande importância para o adequado tratamento e melhora da qualidade de vida dos pacientes com ICFER.

Diversos métodos diagnósticos são utilizados para a pesquisa de congestão pulmonar em pacientes com ICFER ambulatoriais. O exame físico, principal método para a quantificação da congestão nesse contexto, apresenta limitações de sensibilidade a qual permite um diagnóstico tardio da congestão, quando está já pode se apresentar clinicamente e, eventualmente, com necessidade de internação ou sintomas. Outros métodos e avaliação de congestão se fazem necessários.

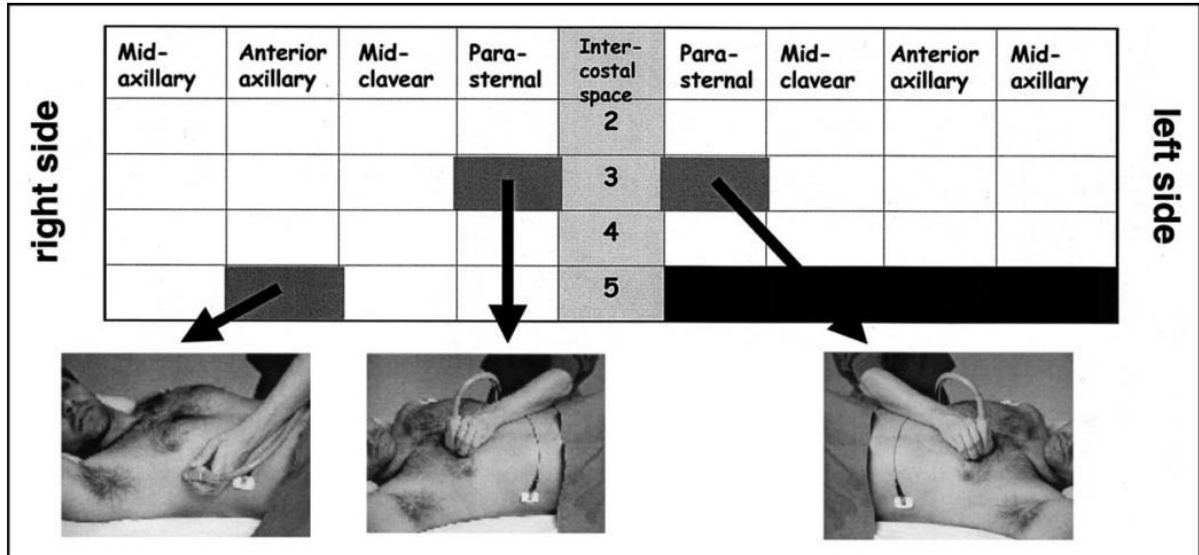
Neste trabalho, a ecografia pulmonar mostrou um número menor de linhas B comparado com outros estudos. Esse achado deve-se em parte ao fato de terem sido analisados pacientes com estabilidade clínica maior ademais o tratamento clínico otimizado que já estavam recebendo no momento de sua inclusão no trabalho.

Observou-se que mesmo em pacientes clinicamente sem congestão pelo exame clínico pode-se detectar congestão através da ecografia pulmonar. Estes achados foram significativamente correlacionados com outros métodos de detecção de congestão já estabelecidos.

Durante o seguimento de até 90 dias dos pacientes, houve uma tendência a um maior risco de eventos adversos nos pacientes que mostravam maior número de linhas B na ecografia pulmonar. Melhor avaliação desses dados poderão ser feitos após a conclusão final do ensaio clínico ao qual este trabalho é aninhado após a quebra de cegamento.

7 ANEXOS

7.1 METODOLOGIA PARA ECOGRAFIA PULMONAR



Adaptado de Jambrik, et al 2004.

8 APÊNDICES

8.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Ecografia pulmonar como preditor de sucesso de retirada de diureticoterapia em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica estáveis.

O (A) senhor(a) está participando do projeto de pesquisa intitulado *Efeito da descontinuação do uso de diuréticos de alça em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida*. Portanto, estamos convidando o(a) senhor(a) para participar de um outro estudo, chamado *Ecografia pulmonar como preditor de sucesso de retirada de diureticoterapia em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica estáveis*. O objetivo desse novo estudo é comparar a ecografia pulmonar realizada na primeira consulta para o estudo que o sr(a) já participa com uma nova ecografia, realizada após 15 dias.

A ecografia pulmonar poderá, no futuro, auxiliar o manejo do tratamento da insuficiência cardíaca por definir quais pacientes poderão retirar os diuréticos sem prejuízo. A suspensão com sucesso dos diuréticos pode auxiliar o tratamento dos pacientes por permitir o uso de outros medicamentos com benefício a longo prazo e cessar a exposição aos efeitos colaterais naqueles que tenham sucesso na sua retirada.

A ecografia pulmonar é um exame de imagem indolor, com duração de aproximadamente 5 minutos, sem exposição a agentes agressivos. Poderá ocorrer desconforto leve pelo posicionamento do participante e pelo uso do gel durante o exame, mas, sem nenhum risco associado conhecido. As ecografias serão realizadas por um médico cardiologista.

A sua participação nesse projeto terá duração de 15 dias, sendo o primeiro encontro durante sua avaliação regular no ambulatório de cardiologia e durante a segunda visita prevista para 15 dias após. Ao final desse estudo, necessitaremos consultar os dados do estudo que o sr(a) já participa para realizar as comparações. Portanto, gostaríamos de solicitar sua autorização para consultar os

seguintes dados: medicamentos utilizados e tempo de uso, dados de exame físico e do teste de caminhada.

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo.

A sua participação no estudo é totalmente voluntária, e a não participação ou desistência após assinar este consentimento não implicará em nenhum tipo de prejuízo para o atendimento que o sr(a) recebe na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

O pesquisador responsável por este projeto de pesquisa é a Dra. Andreia Biolo, que poderá ser contatada pelo telefone (51) 33598843, para esclarecimento de dúvidas. Também poderá ser contatado o pesquisador Leonardo Hennig Bridi, no mesmo telefone. Ou, poderá ser contatado o Comitê de Ética em Pesquisa, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

Este Termo é assinado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Declaro que compreendi as informações acima e que concordo em participar do estudo.

Nome do participante

Assinatura

Data

Nome do pesquisador

Assinatura

Data
