



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES

MARCOS FRATA RIHL

**APLICABILIDADE DO ESCORE VEXUS NO MANEJO CLÍNICO E PREDIÇÃO DE
DESFECHOS: ESTUDOS EM LESÃO RENAL AGUDA NA UTI E INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA NA ALTA HOSPITALAR**

Porto Alegre

2024

MARCOS FRATA RIHL

**APLICABILIDADE DO ESCORE VEXUS NO MANEJO CLÍNICO E PREDIÇÃO DE
DESFECHOS: ESTUDOS EM LESÃO RENAL AGUDA NA UTI E INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA NA ALTA HOSPITALAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Cardiologia.

Orientador: Dr. Márcio Manozzo Boniatti

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Frata Rihl, Marcos
APLICABILIDADE DO ESCORE VEXUS NO MANEJO CLÍNICO E
PREDIÇÃO DE DESFECHOS: ESTUDOS EM LESÃO RENAL AGUDA
NA UTI E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NA ALTA HOSPITALAR /
Marcos Frata Rihl. -- 2024.
112 f.
Orientador: Márcio Manozzo Boniatti.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. lesão renal aguda. 2. insuficiência cardíaca
agudamente descompensada. 3. ultrassom de excesso
venoso. 4. escore VExUS. 5. congestão residual. I.
Manozzo Boniatti, Márcio, orient. II. Título.

MARCOS FRATA RIHL

**APLICABILIDADE DO ESCORE VEXUS NO MANEJO CLÍNICO E PREDIÇÃO DE
DESFECHOS: ESTUDOS EM LESÃO RENAL AGUDA NA UTI E INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA NA ALTA HOSPITALAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Cardiologia.

Aprovado em: 07 de agosto de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Cassiano Teixeira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Doutorado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. José Augusto Santos Pellegrini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Doutorado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Marina Verçoza Viana

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pós-doutorado pela *Université de Lausanne*

Dr. Wagner Luis Nedel

Hospital Nossa Senhora da Conceição

Doutorado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Márcio Manozzo Boniatti (orientador)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Doutorado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

“O real não está na saída nem na chegada: ele se dispõe para a gente é no meio da travessia.”

— *João Guimarães Rosa, Grande Sertão: Veredas*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda admiração ao meu orientador, Márcio Manozzo Boniatti, o grande incentivador deste trabalho. A estima que iniciou na especialização de Medicina Intensiva só cresceu nessa jornada como pesquisador. Sinto que, além de um mentor acadêmico, encontrei um amigo, cuja presença e apoio foram fundamentais para a concretização desta tese.

Agradeço aos meus pais, Roberto e Zenaide, pela dedicação incansável em proporcionar tudo ao seu alcance para mim e meu irmão. Se cheguei até aqui, foi através de um caminho trilhado com amor e perseverança, pelo qual sou profundamente grato.

Agradeço imensamente o incentivo dos meus amigos nessa travessia. Ao Diego, pelo companheirismo e motivação constantes. À Aline e ao Roberto, que admiro profundamente e que me inspiram a ser um médico intensivista cada vez melhor.

Meu sincero reconhecimento ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, à banca examinadora e a todos os professores e colegas que compartilharam seu tempo e conhecimento, contribuindo para minha formação médica e acadêmica.

Agradeço também aos pacientes e seus familiares que participaram das pesquisas desta tese. Sua contribuição é sempre essencial para a continuidade da ciência e para o aprimoramento da prática médica.

Por fim, estendo meus agradecimentos a todos que de alguma forma cruzaram meu caminho e me ajudaram nessa travessia.

RESUMO

Introdução: Congestão venosa está associada a piores desfechos em vários cenários, sendo ainda uma possível causa de lesão renal aguda (LRA) e tendo um papel importante nas elevadas taxas de readmissão por insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD) em pacientes com insuficiência cardíaca. O escore de ultrassonografia de excesso venoso (VExUS) é uma ferramenta potencialmente útil para avaliar congestão sistêmica. **Objetivos:** Verificar se o escore VExUS pode servir como guia para descongestão em pacientes com LRA grave e se a modificação do escore pode estar associada a um aumento no número de dias livres de terapia renal substitutiva (TRS) em 28 dias e investigar a associação entre o escore VExUS na alta hospitalar de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e o risco de readmissão por ICAD. **Métodos:** Um estudo quase-experimental foi conduzido em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva e que desenvolveram LRA grave. A intervenção consistiu em sugerir ao médico responsável o uso de diurético em pacientes com VExUS >1. Após 48 horas, uma nova avaliação VExUS foi realizada. O desfecho primário foi o número de dias livres de TRS no Dia 28. O outro estudo consistiu em uma coorte prospectiva envolvendo adultos com sinais e sintomas de ICAD, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos, sintomas de classe funcional II a IV da *New York Heart Association* e evidência clínica de congestão venosa necessitando de diuréticos intravenosos. Antes da alta hospitalar, foi realizada a avaliação do escore VExUS, do escore EVEREST e da ultrassonografia pulmonar. O desfecho primário foi um desfecho composto de readmissão ou visitas de emergência devido à ICAD dentro de 90 dias após a alta hospitalar. **Resultados:** No primeiro estudo, noventa pacientes foram incluídos. Os pacientes com escore VExUS > 1 (n = 36) na inclusão tiveram um maior uso de diuréticos nas 48 horas seguintes (75,0%, n = 27) do que os pacientes com uma pontuação VExUS ≤1 (n = 54) na inclusão (38,9%, n = 21), p = 0,001. Os pacientes que reduziram o escore VExUS tiveram um número significativamente maior de dias livres de TRS no Dia 28 (28,0; 8,0–28,0) em comparação com aqueles que não reduziram (15,0; 3,0–27,5), P = 0,012. No segundo estudo, 49 pacientes foram incluídos, dos quais 11 (22,4%) apresentaram o desfecho primário. Na alta, 34,7% dos participantes tiveram escore VExUS de 2 ou 3. Os pacientes com VExUS de 2 e 3 tiveram maior proporção do desfecho primário quando comparados aos pacientes com VExUS de 0 (35,3% versus 9%, p = 0,044). **Conclusões:** O uso do escore VExUS é aplicável no manejo de pacientes com LRA e como preditor de readmissão por ICAD. Durante a descongestão de pacientes com LRA, se verificou um maior uso de diuréticos em pacientes com um escore VExUS mais elevado, sendo que os pacientes que reduziram o escore VExUS em 48 horas tiveram significativamente mais dias livres de TRS em 28 dias. Ainda, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, o escore VExUS pode ser utilizado para predizer maior risco de readmissão ou visita à emergência em 90 dias na alta hospitalar.

Palavras-chave: lesão renal aguda; diálise; diuréticos; ultrassom de excesso venoso; escore VExUS; insuficiência cardíaca agudamente descompensada; ultrassonografia à beira leito; ultrassonografia pulmonar; ultrassom Doppler; congestão residual; readmissão hospitalar.

ABSTRACT

Introduction: Venous congestion is associated with worse outcomes in various scenarios, also being a possible cause of acute kidney injury (AKI) and playing an important role in the high readmission rates for acute decompensated heart failure (ADHF) in patients with heart failure. The venous excess ultrasound score (VExUS) is a potentially useful tool for assessing systemic congestion. **Objectives:** To determine whether the VExUS score can serve as a guide for decongestion in patients with severe AKI and whether modification of the score can be associated with an increase in the number of renal replacement therapy (RRT)-free days in 28 days, and to investigate the association between the VExUS score at hospital discharge in patients with heart failure with reduced ejection fraction and the risk of readmission for ADHF. **Methods:** A quasi-experimental study was conducted on patients admitted to the intensive care unit who developed severe AKI. The intervention was to suggest to the attending physician the use of diuretic in patients with VExUS >1. After 48 hours, a new VExUS assessment was performed. Primary outcome was RRT-free days at Day 28. The other study consisted of a prospective cohort involving adults with signs and symptoms of ADHF, left ventricular ejection fraction of 40% or less, New York Heart Association functional class II to IV symptoms, and clinical evidence of venous congestion requiring intravenous diuretics. Before hospital discharge, assessment of the VExUS score, EVEREST score, and pulmonary ultrasound was conducted. The primary outcome was a composite outcome of readmission or emergency department visits due to ADHF within 90 days after hospital discharge. **Results:** In the first study, ninety patients were included. Patients with a VExUS score >1 (n = 36) at enrollment had a greater use of diuretics in the following 48 hours (75.0%, n = 27) than patients with a VExUS ≤1 (n = 54) at enrollment (38.9%, n = 21), P = .001. Patients who reduced the VExUS score had a significantly greater number of RRT-free days at Day 28 (28.0; 8.0–28.0) when compared with those who did not reduce (15.0; 3.0–27.5), p = 0.012. In the second study, 49 patients were included, of whom 11 (22.4%) experienced the primary outcome. At discharge, 34.7% of participants had a VExUS score >1. Patients with VExUS scores >1 had a higher proportion of the primary outcome compared to patients with a VExUS score of 0 (35.3% versus 9%, p = 0.044). **Conclusions:** The use of the VExUS score is applicable in the management of patients with AKI and as a predictor of readmission for ADHF. During the decongestion of patients with AKI, a higher use of diuretics was observed in patients with a higher VExUS score, and those who reduced their VExUS score within 48 hours had significantly more RRT-free days at 28 days. Additionally, in patients with heart failure with reduced ejection fraction, the VExUS score can be used to predict a higher risk of readmission or emergency department visit within 90 days after hospital discharge.

Keywords: acute kidney injury; dialysis; diuretics; venous excess ultrasound; VExUS score; acute decompensated heart failure; point-of-care ultrasound; pulmonary ultrasound; Doppler ultrasound; residual congestion; hospital readmission.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Métodos de avaliação de congestão venosa	15
Quadro 2 - Classificação KDIGO para lesão renal aguda	38
Quadro 3 - Classificação da insuficiência cardíaca conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	44
Quadro 4 - Estágios de desenvolvimento e progressão de insuficiência cardíaca	45
Quadro 5 - Classes funcionais da classificação da <i>New York Heart Association</i> (NYHA)	45
Quadro 6 - Sistema de pontuação do escore EVEREST	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICAD	Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada
ICFER	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
LRA	Lesão Renal Aguda
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	Pressão Atrial Direita
POAP	Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar
PVC	Pressão Venosa Central
RVSI	<i>Renal Venous Stasis Index</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCI	Veia Cava Inferior
VExUS	<i>Venous Excess Ultrasound</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS	13
1.1.1 Objetivo geral.....	13
1.1.2 Objetivos específicos.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 CONGESTÃO VENOSA.....	14
2.1.1 Ultrassonografia na avaliação de congestão venosa	19
2.1.2 Doppler venoso na avaliação de congestão venosa	24
2.2 ESCORE DE ULTRASSOM DE EXCESSO VENOSO (VEXUS).....	34
2.3 NEFROPATIA CONGESTIVA.....	37
2.4 MANEJO DE FLUIDOS EM PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA	42
2.5 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDAMENTE DESCOMPENSADA (ICAD)	44
2.6 CONGESTÃO RESIDUAL E READMISSÃO DE PACIENTES COM ICAD	47
2.7 MANEJO DE FLUIDOS EM PACIENTES COM CONGESTÃO RESIDUAL	48
3.1 ARTIGO ORIGINAL 1	50
3.2 ARTIGO ORIGINAL 2	72
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
REFERÊNCIAS	94
APÊNDICE A – EPIDEMIOLOGIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM DOENTES CRÍTICOS PELA CLASSIFICAÇÃO KDIGO.....	109
APÊNDICE B – ESTUDOS COM ETIOLOGIA PRESUMIDA DE LESÃO RENAL AGUDA EM DOENTES CRÍTICOS	110

1 INTRODUÇÃO

Congestão venosa é uma possível causa de lesão renal aguda (LRA) e tem um papel importante nas elevadas taxas de readmissão por insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD) em pacientes com insuficiência cardíaca. (Husain-Syed *et al.*, 2021; Pérez Calvo *et al.*, 2019) Uma variedade de métodos está disponível para avaliar congestão venosa, no entanto todos têm importantes limitações e são difíceis de interpretar quando utilizados isoladamente, além de nenhum determinar com precisão a congestão venosa sistêmica. (Banjade *et al.*, 2023; Claire-Del Granado; Mehta, 2016; Marik, 2001; Peacock; Soto, 2010; Prowle; Kirwan; Bellomo, 2014)

Recentemente, foi desenvolvido o escore de excesso venoso (do inglês, *Venous Excess Ultrasound* - VExUS), que integra achados de ultrassom e Doppler de forma sequencial, resultando em uma pontuação semiquantitativa que reflete a gravidade da congestão venosa. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020; Patel *et al.*, 2023) Essa avaliação sistematizada de ultrassonografia que inclui a avaliação da veia cava inferior (VCI) e Doppler de veias hepáticas, portal e intrarrenais, demonstra um grande potencial de identificar de forma mais precisa a congestão venosa sistêmica, quando comparada com qualquer avaliação ultrassonográfica individual. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020)

No caso de pacientes que apresentam lesão renal associada ao aumento progressivo da pressão intersticial renal, recentemente denominada nefropatia congestiva, a elevação da pressão venosa central (PVC) é transmitida diretamente para as veias renais, aumentando assim a pressão hidrostática intersticial renal, já que o rim é um órgão encapsulado. (Husain-Syed *et al.*, 2021) Com a elevação contínua da PVC, os fluxos venoso e linfático reduzem progressivamente, resultando em uma redução tardia do fluxo arterial e da taxa de filtração glomerular (TFG), de forma análoga à síndrome compartimental. (Colbert; Szerlip, 2019; Damman *et al.*, 2009; Ding; Cheng; Qian, 2017; Husain-Syed *et al.*, 2021; Winton, 1931) Há evidências de que lesão congestiva renal apresenta potencial reversibilidade ao se reduzir a pressão retrógrada transmitida aos órgãos abdominais. (Blake; Wegria, 1949; Bradley; Bradley, 1947; Doty *et al.*, 1999; Firth; Raine; Ledingham, 1988) Esta melhora da LRA é concomitante à melhora das alterações do Doppler abdominal, que é avaliado no escore VExUS. (Argaiz, 2021; Argaiz; Rola; Gamba, 2021) Bhardwaj *et al.* demonstraram que uma redução no escore VExUS durante a descongestão de pacientes com síndrome cardiorenal correlacionou-se significativamente com o balanço hídrico negativo e a resolução da LRA. (Bhardwaj *et al.*, 2020)

Em relação a pacientes com ICAD, embora a congestão clínica possa se resolver rapidamente com o tratamento, a congestão pulmonar pode persistir por mais tempo apesar da melhora clínica, sendo chamada de congestão residual. (Coiro *et al.*, 2015; Pérez Calvo *et al.*, 2019) Pacientes que são liberados com congestão residual têm maior probabilidade de precipitar sintomas de ICAD que exijam readmissão. (Goonewardena *et al.*, 2008) Mesmo que o manejo de descongestão seja o pilar do tratamento desses pacientes, cerca de 30% dos pacientes apresentam sinais de congestão na alta hospital (Ambrosy *et al.*, 2013; Coiro *et al.*, 2015; Rattarasarn; Yingchoncharoen; Assavapokee, 2022). Métodos tradicionais de avaliação de congestão residual como radiografia de tórax e ultrassonografia pulmonar, além de escore clínico (como o escore do estudo EVEREST - *Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure*) foram utilizados para avaliar sua função prognóstica nesses pacientes. (Ambrosy *et al.*, 2013; Coiro *et al.*, 2015; Goonewardena *et al.*, 2008; Kobayashi *et al.*, 2019; Rattarasarn; Yingchoncharoen; Assavapokee, 2022) O escore VExUS foi utilizado em um estudo para avaliar congestão residual, porém não se associou a reinternação. (Torres-Arrese *et al.*, 2023) Dentre as várias críticas deste estudo, está o caráter exploratório, baixa proporção de pacientes com VExUS elevado e não ter havido cálculo de tamanho amostral.

Tendo em vista o potencial do escore VExUS de identificar de forma mais precisa a congestão venosa, seu uso pode ser uma ferramenta útil para auxiliar no manejo de fluidos de pacientes com LRA e na avaliação da congestão residual. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020) Os objetivos dos estudos desta tese são avaliar se um manejo de fluido guiado pelo escore VExUS em pacientes com LRA grave na unidade de terapia intensiva (UTI) está associada a um aumento no número de dias livres de terapia renal substitutiva (TRS) em 28 dias e investigar a associação entre o escore VExUS antes da alta hospitalar em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e o risco de readmissão por ICAD em até 90 dias após a alta.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo geral do estudo é avaliar a aplicabilidade do uso do escore VExUS em dois cenários: avaliar se o manejo de fluido guiado pelo escore VExUS em pacientes com LRA grave na UTI está associado à melhora de desfechos e investigar a associação entre o escore VExUS antes da alta hospitalar em pacientes com ICFER e o risco de readmissão por ICAD.

1.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos do primeiro estudo são verificar se o escore VExUS pode servir como um guia para a descongestão em pacientes com LRA grave na UTI e se a modificação do escore pode estar associada a um aumento no número de dias livres de TRS em 28 dias. Ainda, avaliar se a modificação do escore VExUS pode se associar a melhora de desfechos clínicos como melhora da classificação *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) de LRA, (KDIGO, 2012) redução do balanço hídrico, redução da mortalidade na UTI, da mortalidade hospitalar, do tempo de internação na UTI, do tempo de internação hospitalar. Além disso, avaliar se existe alguma associação do VExUS inicial elevado com os sinais clínicos de congestão venosa comumente utilizada na UTI, como edema periférico, variação de peso, PVC, balanço hídrico de 24 horas antes da inclusão, balanço hídrico cumulativo desde a admissão na UTI até a inclusão e percentual de sobrecarga de fluidos $\geq 10\%$ no momento da inclusão.

O objetivo específico do segundo estudo é investigar a associação entre o escore VExUS, o escore EVEREST e a ultrassonografia pulmonar antes da alta hospitalar em pacientes com ICFER e o risco de readmissão por ICAD em até 90 dias após a alta.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONGESTÃO VENOSA

A congestão venosa é associada a eventos adversos a nível orgânico e sistêmico. Além de diminuir o gradiente arteriovenoso dos órgãos, reduzindo por consequência a sua perfusão, ela ainda induz aumento do estresse da parede dos átrios e ventrículos, liberando peptídeo atrial natriurético que causa danos ao glicocálix endotelial, aumentando a permeabilidade vascular, criando um ciclo vicioso. (Banjade *et al.*, 2023; Colbert; Szerlip, 2019; Ding; Cheng; Qian, 2017) Assim, danos generalizados ao endotélio e a liberação de citocinas pró-inflamatórias desencadeiam um aumento prolongado da pressão hidrostática capilar, resultando no agravamento do edema intersticial, comprometendo a oxigenação tecidual por difusão, com maior potencial de dano aos órgãos encapsulados, como os rins e o cérebro. (Banjade *et al.*, 2023; Malbrain *et al.*, 2014; O'Connor; Prowle, 2015) Além dos órgãos encapsulados, a congestão venosa leva a disfunções de praticamente todos os sistemas orgânicos. (Malbrain *et al.*, 2014; O'Connor; Prowle, 2015) Ainda, vários estudos observacionais demonstraram uma correlação entre congestão e mortalidade em pacientes criticamente doentes. (Claire-Del Granado; Mehta, 2016)

A congestão venosa pode ser consequência de sobrecarga hídrica ou disfunção cardíaca, como ocorre em pacientes com ICAD. (Malbrain *et al.*, 2014; Messmer *et al.*, 2020; O'Connor; Prowle, 2015) Uma variedade de métodos está disponível para avaliá-la, no entanto todos têm importantes limitações e são difíceis de interpretar quando utilizados isoladamente, além de nenhum determinar com precisão a congestão venosa sistêmica. (Banjade *et al.*, 2023; Claire-Del Granado; Mehta, 2016; Marik, 2001; Peacock; Soto, 2010; Prowle; Kirwan; Bellomo, 2014) O **Quadro 1** resume os principais métodos de avaliação de congestão venosa.

Quadro 1 – Métodos de avaliação de congestão venosa

Método	Racional para avaliar congestão venosa	Vantagens e limitações
anamnese	busca de histórico ou sintomas que aumentem a probabilidade de sobrecarga hídrica ou ICAD	Presença de ortopneia, dispneia paroxística noturna, além de história positiva de doença renal crônica, insuficiência cardíaca crônica, fibrilação atrial, doença arterial coronariana e ausência de história de doença pulmonar obstrutiva crônica aumentaram a probabilidade de ICAD na emergência. No entanto, apresentam baixa razão de verossimilhança positiva para o diagnóstico de ICAD. (Martindale <i>et al.</i> , 2016; Patel <i>et al.</i> , 2023)
exame físico	busca de sinais que aumentem a probabilidade de sobrecarga hídrica ou ICAD	Achados como terceira bulha cardíaca, distensão venosa jugular, refluxo hepatojugular, edema periférico, crepitanes e ausência de febre aumentaram a probabilidade de ICAD na emergência. Assim como a anamnese, também apresenta baixa razão de verossimilhança positiva. (Martindale <i>et al.</i> , 2016; Patel <i>et al.</i> , 2023)
BNP e NTpró-BNP	neuro-hormônio cardíaco secretado pelos ventrículos em resposta ao aumento da tensão dos ventrículos pela hipervolemia ou sobrecarga de pressão	Níveis de BNP inferiores a 50 pg/ml tem alto valor preditivo negativo (96%), podendo ser um bom teste de exclusão de ICAD. Níveis elevados podem se associar a congestão sistêmica, porém tem pouca especificidade, com valores falsos positivos em pacientes com insuficiência renal, idade avançada, infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar. (Claire-Del Granado; Mehta, 2016; Maisel <i>et al.</i> , 2002; Patel <i>et al.</i> , 2023)
CA-125	glicoproteína sintetizada pelas células mesoteliais, se eleva em resposta ao aumento das pressões venosas hidrostáticas e/ou estímulos inflamatórios	Níveis de CA-125 são fortemente associados a congestão clínica (edema periférico e derrame pleural) e a elevação do diâmetro da VCI. Entretanto, também não é específico para congestão, já que seu aumento pode ocorrer em várias doenças benignas e neoplasias. (Llàcer <i>et al.</i> , 2021; Núñez <i>et al.</i> , 2021)
radiografia de tórax	avalia congestão pulmonar (água extravascular pulmonar)	Alterações como linhas B de Kerley, edema intersticial, cefalização da trama vascular, derrame pleural e aumento da área cardíaca aumentam a probabilidade de congestão em pacientes com ICAD. Porém, apresentam baixa sensibilidade, com até 20% de resultados falso negativos. (Claire-Del Granado; Mehta, 2016; Martindale <i>et al.</i> , 2016)

Método	Racional para avaliar congestão venosa	Vantagens e limitações
peso seriado e balanço hídrico	estimam sobrecarga hídrica	Apresentam muitas limitações, como a imprecisão dos registros, a dificuldade de contabilizar as perdas insensíveis, além da perda de massa muscular poder mascarar o ganho de fluidos. (Prowle; Kirwan; Bellomo, 2014)
análise vetorial de bioimpedância	avalia o volume corporal total de água	Após as medições de bioimpedância elétrica, resistência e reatância, um vetor é gerado, onde um menor comprimento está associado a maiores graus de água corporal total. Um estudo comparou bioimpedância com PVC em pacientes críticos, apresentando boa correlação com PVC > 13 mmHg. Como limitações, pode ser difícil realizar medições de boa qualidade em paciente acamados, além de requerer medida precisa do peso e possuir muitos algoritmos para calcular medidas de volume. (Claire-Del Granado; Mehta, 2016; Husain-Syed <i>et al.</i> , 2021; Kalantari <i>et al.</i> , 2013; Peacock; Soto, 2010; Prowle; Kirwan; Bellomo, 2014)
pressão venosa central (PVC)	estimativa da pressão atrial direita (PAD) e pré-carga	Utilizada para estimar PAD e pré-carga. Apresenta muitas limitações, pois depende da curva pressão-volume da complacência do ventrículo esquerdo, que é alterada pela rigidez das fibras ventriculares, efeitos constritivos do pericárdio e do volume diastólico do ventrículo direito, além da pressão justacárdica, especialmente quando utilizada pressão positiva. Ainda, apresenta uma correlação muito pobre quando comparada a medidas de avaliação de volume sanguíneo (albumina radiomarcada) em pacientes críticos, além de ser necessário um cateter venoso central para aferi-la. (Broccard, 2012; De Backer <i>et al.</i> , 2022; Marik, 2009; Marik; Baram; Vahid, 2008; Rocha; Menezes; Suassuna, 2010; Poelaert, 2015)
cateter de artéria pulmonar	estimativa de pré-carga através da medição da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)	Apresenta as mesmas limitações da PCV quando se utiliza a POAP para inferir sobre a pré-carga do ventrículo esquerdo. Ainda, depende da inserção e o posicionamento adequado do cateter, que é mais complexo do que a passagem de cateter venoso central. (Davison; Patel; Chawla, 2012; Marik, 2009; Rocha; Menezes; Suassuna, 2010)
termodiluição transpulmonar	avalia congestão pulmonar (água extravascular pulmonar)	Avalia a água extravascular pulmonar através de cálculos da mudança de temperatura de uma infusão fria administrada entre um cateter venoso central e um cateter arterial com ponta de termistor. A água extravascular pulmonar reflete a extensão do edema pulmonar, podendo estar elevada devido ao aumento da pressão intravascular pulmonar (disfunção cardíaca ou sobrecarga hídrica) ou ao aumento da permeabilidade capilar pulmonar. As limitações desta técnica são a necessidade de procedimentos

Método	Racional para avaliar congestão venosa	Vantagens e limitações
		invasivos e o fato de que não existem bons nomogramas em diferentes populações de pacientes. (Davison; Patel; Chawla, 2012; De Backer <i>et al.</i> , 2022; Van der Mullen <i>et al.</i> , 2018)
ultrassonografia pulmonar	avalia congestão pulmonar (água extravascular pulmonar)	Apresenta alta sensibilidade e especificidade para avaliar congestão pulmonar e derrame pleural. No entanto, o padrão B também pode ser observado em condições diferentes do edema pulmonar, como pneumonia focal, síndrome do desconforto respiratório agudo, fibrose pulmonar e contusão pulmonar. (Agricola <i>et al.</i> , 2005; Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; De Backer <i>et al.</i> , 2022; Rozycki; Pennington; Feliciano, 2001)
ecocardiograma	estimativas de pré-carga e avaliação da geometria ventricular para inferir sobre dilatação das câmaras e estima pressões de enchimento elevadas	Pode avaliar congestão pela dilatação do ventrículo direito, pelo achatamento do septo interventricular no eixo curto paraesternal e estimar a POAP pela avaliação do fluxo mitral Doppler (razão E/A) ou Doppler tecidual (razão E/Ea). Como limitações, apresenta dificuldades em pacientes que têm curativos, dispositivos externos, constituição corporal difícil ou pulmões hiperinsuflados (doença pulmonar obstrutiva crônica, ventilação com pressão positiva), além das estimativas das pressões de enchimento não serem muito precisa, depender do examinador e ser mais adequada para medições semiquantitativas ou sequenciais. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; De Backer <i>et al.</i> , 2022; Mackenzie; Noble, 2014; Van der Mullen <i>et al.</i> , 2018; Patel <i>et al.</i> , 2023)
veia cava inferior (VCI)	estima a PVC em pacientes em ventilação espontânea	Apesar de ser muito difundida e de fácil aprendizado, apresenta muitas limitações, já que pode estar dilatada em patologias obstrutivas, como tamponamento cardíaco e embolia pulmonar aguda, e não significar congestão venosa. Ainda, pode estar cronicamente dilatada em jovens atletas adaptados ao exercício crônico extenuante, na regurgitação tricúspide grave e na insuficiência ventricular direita. Além disso, o diâmetro da VCI não só depende do volume intravascular, mas também da pressão intratorácica, pressão intra-abdominal e função cardíaca. Fatores como obesidade, curativos cirúrgicos ou confusão entre aorta e a VCI podem resultar em erros e dependendo de como o feixe de ultrassom é direcionado, ele pode não representar o verdadeiro diâmetro do vaso. Também, estudos demonstram uma concordância interobservador moderada a fraca entre as medidas da VCI. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Di Nicolò <i>et al.</i> , 2023; Pourmand <i>et al.</i> , 2019)

Método	Racional para avaliar congestão venosa	Vantagens e limitações
Doppler de veias hepáticas	avalia as alterações no padrão de onda do Doppler hepático conforme o aumento da PVC	Ocorrem alterações no padrão de onda nas veias hepáticas conforme os graus de congestão. Como limitações, pode apresentar alterações falso negativas quando a complacência atrial direita é preservada, mesmo com PAD elevada. Ainda, deve ser acompanhado por um eletrocardiograma simultâneo sempre que possível para identificar corretamente da onda A (que poderia ser confundida como uma onda S retrógrada), além de avaliar corretamente as ondas S e D. (Argaiz, 2021; Galindo <i>et al.</i> , 2021; Rola <i>et al.</i> , 2021)
Doppler de veia porta	avalia a pulsatilidade do Doppler portal conforme o aumento da PVC	Ocorre aumento de pulsatilidade do Doppler de veia porta conforme os graus de congestão, podendo ficar retrógrada no grau máximo de congestão. Como limitações, pode apresentar resultados falso negativos quando o parênquima hepático é rígido (cirrose ou doença hepática gordurosa não alcoólica) apesar da PAD elevada e falso positivos em indivíduos jovens e saudáveis com índice de massa corporal baixa ou com malformações arteriovenosas mesmo sem elevações na PAD. (Argaiz, 2021; Galindo <i>et al.</i> , 2021; Rola <i>et al.</i> , 2021)
Doppler de veias intrarrenais	avalia as interrupções da curva do Doppler intrarrenal conforme o aumento da PVC	Ocorre aumento da pulsatilidade com interrupções (bifásico e monofásico) conforme os graus de congestão. Como limitações, o Doppler intrarrenal é tecnicamente mais desafiador de se obter e pode estar alterado nas patologias urológicas obstrutivas. (Argaiz, 2021; Galindo <i>et al.</i> , 2021; Rola <i>et al.</i> , 2021)
VExUS (<i>Venous Excess Ultrasound</i>)	avalia congestão venosa sistêmica através da avaliação sequencial da VCI, seguido do Doppler de veias hepáticas, veia porta e intrarrenais	Pontuação semiquantitativa que reflete a gravidade da congestão venosa, de 0 a 3. Acumula as vantagens e desvantagens das ecografias e Dopplers utilizados, no entanto, como o exame sequencial inicia na VCI, aumenta a especificidade, reduzindo a chance de falsos positivos, além de ser multiparamétrico utilizando vários pontos da Doppler venoso para avaliar congestão venosa, o que é uma grande vantagem. (Beaubien-Souligny <i>et al.</i> , 2018; Beaubien-Souligny <i>et al.</i> , 2020; Patel <i>et al.</i> , 2023)

Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: ICAD: insuficiência cardíaca agudamente descompensada, VCI: veia cava inferior, PVC: pressão venosa central, PAD: pressão atrial direita, POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar, BNP: *Brain Natriuretic Peptide*, VExUS: *Venous Excess Ultrasound*

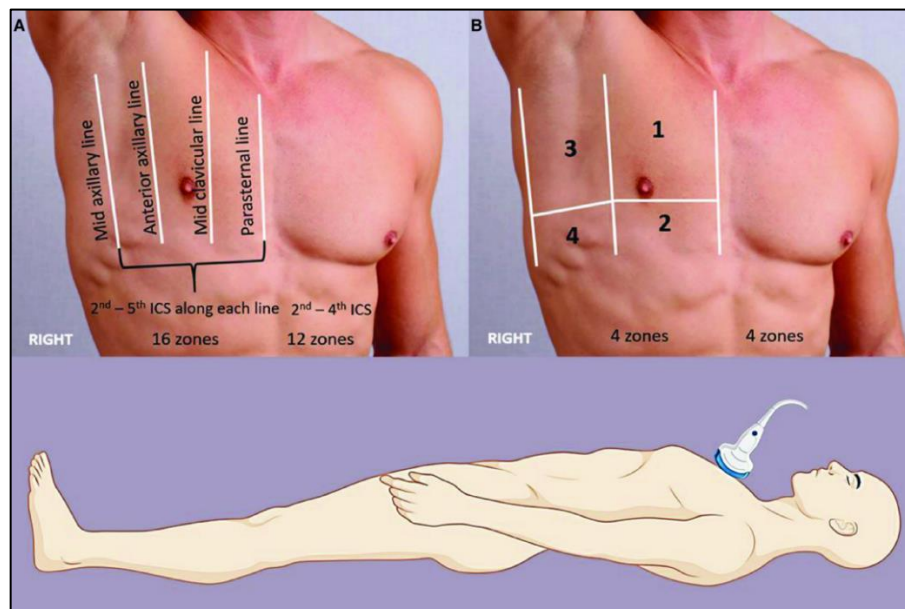
Dentre todos os métodos para avaliar congestão venosa sistêmica, a ultrassonografia à beira do leito tem ganhado cada vez mais espaço como uma ferramenta não invasiva para avaliações objetivas de parâmetros relacionados ao estado volêmico. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Bailey; Davis; Witherspoon, 2017; Beaubien-Souligny *et al.*, 2017)

2.1.1 Ultrassonografia na avaliação de congestão venosa

2.1.1.1 Ultrassonografia pulmonar

A ultrassonografia pulmonar pode auxiliar na avaliação de congestão, no entanto, ela não avalia o estado de volume em si, mas o grau de edema pulmonar (ou o conteúdo de fluido no interstício pulmonar ou água extravascular pulmonar). (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Beaubien-Souligny *et al.*, 2017; De Backer *et al.*, 2022; Jozwiak; Teboul; Monnet, 2015) Ela é realizada com o paciente em decúbito dorsal e o transdutor perpendicular à parede torácica, sendo as principais formas de avaliação através da divisão do tórax em oito ou vinte e oito zonas, conforme a **Figura 1**. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021)

Figura 1 - Técnica de ultrassonografia pulmonar com vinte e oito (A) e oito zonas (B)

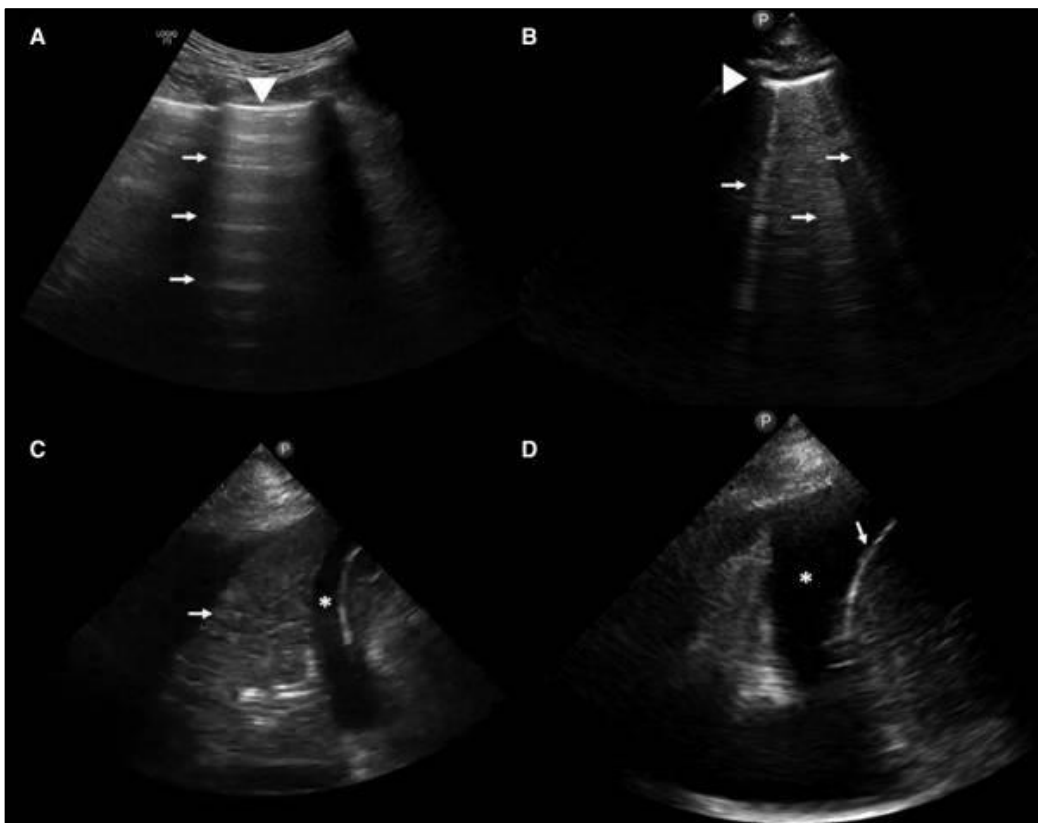


Fonte: Argaiz, 2021.

A ultrassonografia pulmonar envolve principalmente a interpretação dos artefatos em vez da visualização do parênquima pulmonar, pois o ar é altamente reflexivo ao feixe de ultrassom. As linhas A são linhas horizontais hiperecóticas equidistantes vistas no exame

pulmonar normal (**Figura 2A**), sendo artefatos de reverberação formados por múltiplos reflexos do feixe de ultrassom entre o transdutor e a pleura com o pulmão subjacente preenchido com ar. Quando o conteúdo de ar no pulmão diminui devido a líquido no interstício, são observados artefatos hiperecóticos verticais, denominados linhas B (**Figura 2B**), equivalentes ultrassonográficos das linhas B de Kerley vistas na radiografia de tórax, estimando semiquantitativamente a água extravascular pulmonar. Uma região de linhas B positivas é definida como a presença de três ou mais linhas B em um plano longitudinal entre duas costelas. Duas ou mais regiões positivas bilateralmente constituem "síndrome intersticial" e indicam edema pulmonar difuso. Quando o conteúdo de ar no pulmão diminui ainda mais, como na consolidação alveolar, o parênquima pulmonar pode ser visualizado na ultrassonografia de maneira semelhante ao fígado e ao baço (**Figura 2C**). Em contraste, o derrame pleural aparece como um espaço anecoico acima do diafragma, geralmente envolvendo o pulmão atelectásico ou consolidado (**Figura 2D**). (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Beaubien-Souligny *et al.*, 2017; De Backer *et al.*, 2022; Jozwiak; Teboul; Monnet, 2015)

Figura 2 - Achados comuns na ultrassonografia pulmonar. Imagens ultrassonográficas demonstrando (A) pulmão normal com linhas A (setas); (B) linhas B verticais (setas). A ponta de seta aponta para a linha pleural. (C) Pulmão consolidado (seta); (D) derrame pleural (asterisco) acima do diafragma (seta).



Fonte: Argaiz, 2021.

O método apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 86% na identificação de um volume de água pulmonar extravascular maior que 500 mL (consistente com edema pulmonar) e sensibilidade de 84% e especificidade de 100% para identificar derrame pleural. (Agricola *et al.*, 2005; Rozycki; Pennington; Feliciano, 2001) No entanto, não é livre de limitações, já que as linhas B também podem ser observadas em condições diferentes do edema pulmonar, como pneumonia focal, síndrome do desconforto respiratório agudo, fibrose pulmonar e contusão pulmonar. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; De Backer *et al.*, 2022)

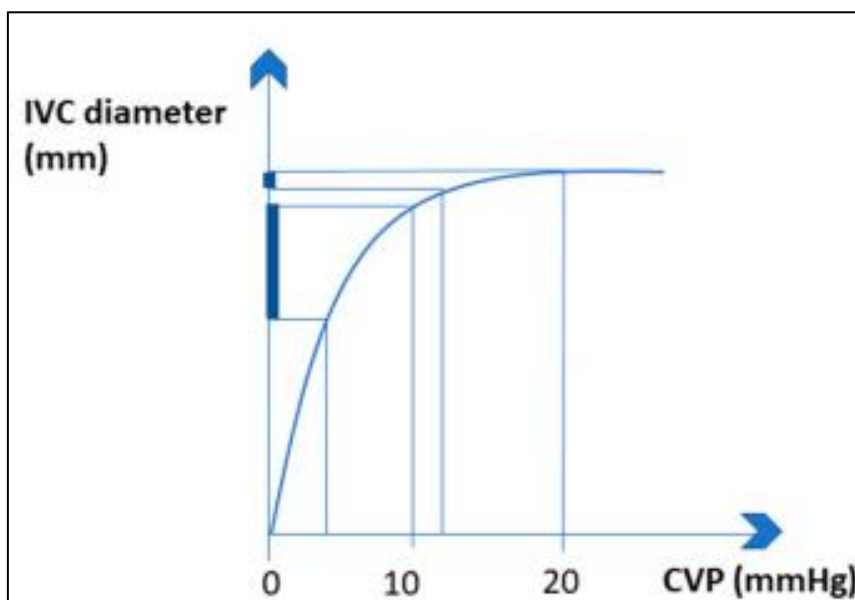
2.1.1.2 Ecocardiograma

O ecocardiograma é um método historicamente utilizado para estimativas da pré-carga, como a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, além da avaliação da função ventricular. (Davison; Patel; Chawla, 2012; De Backer *et al.*, 2022; Poelaert, 2015) Com a difusão do uso da ultrassonografia à beira do leito e através de uma avaliação mais sumária de janelas ecocardiográficas, este exame não mais se restringe aos ecocardiografistas. Pode-se avaliar congestão pela dilatação do ventrículo direito, pelo achatamento do septo interventricular no eixo curto paraesternal e pela estimativa da POAP que pode ser feita pela avaliação do fluxo mitral Doppler (razão E/A) ou Doppler tecidual (razão E/Ea). (Mackenzie; Noble, 2014) O Doppler do fluxo mitral pode ajudar a identificar pacientes com disfunção ou comprometimento diastólico através da razão das ondas E (fase inicial de enchimento diastólico) e A (fase tardia de enchimento diastólico devido à contração atrial) em pacientes em ritmo sinusal. O Doppler tecidual pode identificar pacientes com pressões de enchimento cardíaco esquerdo elevadas através de uma relação E/Ea elevada. (Patel *et al.*, 2023). Métodos de avaliação da função do ventrículo esquerdo incluem uma observação visual qualitativa, encurtamento fracional, distância do septo ao ponto E e o método de Simpson. Um dos métodos de avaliação da função do ventrículo direito inclui a medida do deslocamento do anel em relação ao ápice durante a sístole. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Patel *et al.*, 2023) Como limitações, o ecocardiograma transtorácico apresenta dificuldades em pacientes que têm curativos, dispositivos externos, constituição corporal difícil ou pulmões hiperinsuflados (doença pulmonar obstrutiva crônica, ventilação com pressão positiva), além das estimativas das pressões de enchimento não serem muito precisas, dependerem do examinador e serem mais adequadas para medições semiquantitativas ou sequenciais. (De Backer *et al.*, 2022; Van der Mullen *et al.*, 2018)

2.1.1.3 Veia cava inferior

A medição do diâmetro estático da VCI e suas flutuações respiratórias dinâmicas tem resultados conflitantes quando utilizadas para estimar o estado volêmico do paciente. (Di Nicolò *et al.*, 2023) A ultrassonografia da VCI é usada para estimar a PVC e obter uma ideia da resistência ao retorno venoso, já que o aumento progressivo da PVC se correlaciona com o aumento do diâmetro da VCI, até o seu limite de complacência, momento em que apresenta menor índice de colapsibilidade em pacientes em ventilação espontânea, como demonstrado na **Figura 3**. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Beigel *et al.*, 2013; Di Nicolò *et al.*, 2023; Moreno *et al.*, 1984).

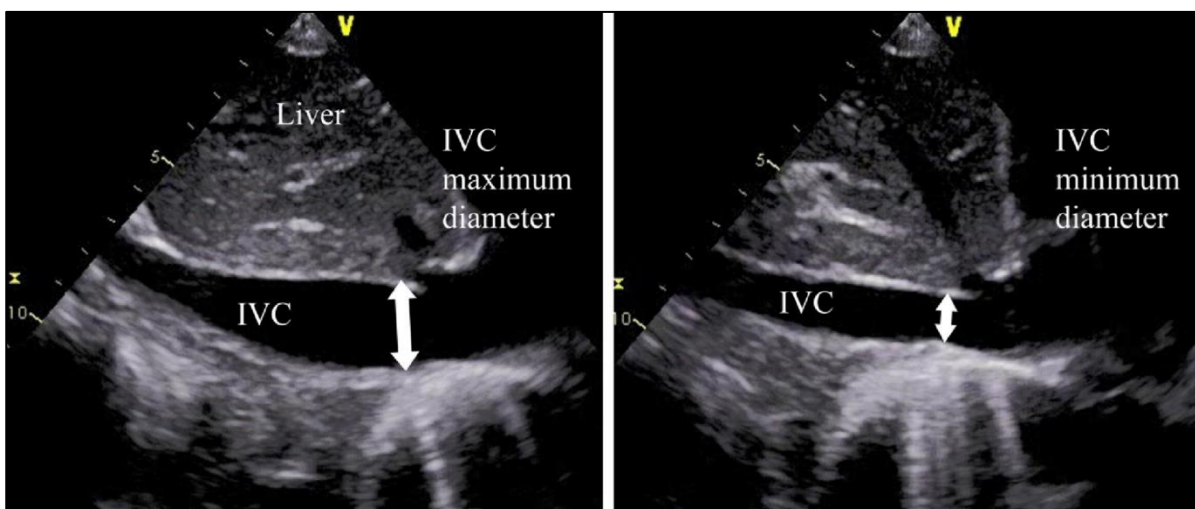
Figura 3 - Relação entre diâmetro da veia cava inferior e pressão venosa central.



Fonte: Di Nicolò, 2023.

Em pacientes que respiram espontaneamente, a VCI colapsa durante a inspiração devido à pressão intratorácica negativa. Para realizar sua correta medição, sob visualização da janela longitudinal subcostal, o segmento intra-hepático da VCI é visualizado enquanto entra no átrio direito, sendo o diâmetro máximo da VCI medido de 1,0 a 2,0 cm da junção com o átrio direito durante o período expiratório final e o diâmetro mínimo da VCI após a inspiração do paciente. Após a medição do diâmetro máximo e mínimo em um ciclo respiratório, o índice de colapsibilidade da VCI é calculado através da fórmula: $[(\text{diâmetro máximo da VCI} - \text{diâmetro mínimo da VCI}) / \text{diâmetro máximo da VCI}]$ (**Figura 4**). (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Kawata *et al.*, 2022)

Figura 4 - Medida do diâmetro máximo e mínimo da veia cava inferior para o cálculo da colapsabilidade



Fonte: Kawata, 2022.

Um diâmetro da VCI de $< 2,1$ cm e índice de colapsabilidade de $> 0,5$ durante a inspiração indica uma PVC normal de 3 mmHg (0-5 mmHg), enquanto um diâmetro da VCI de $> 2,1$ cm com índice de colapsabilidade inspiratória de $< 0,5$ indica uma PVC alta de 15 mmHg (10-20 mmHg), e cenários intermediários correspondem a um valor intermediário de 8 mmHg (5-10 mmHg). (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Kawata et al., 2022) No entanto, esses valores de referência não podem ser aplicados em pacientes sob ventilação mecânica, pois a VCI está dilatada em condições basais devido à ventilação com pressão positiva e pode não colapsar durante a respiração. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Di Nicolò *et al.*, 2023)

A avaliação da VCI, apesar de ser muito difundida e de fácil aprendizado, apresenta muitas armadilhas quando interpretada isoladamente, o que limita sua ampla aplicabilidade. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021) Quando a VCI é não pletórica e colapsável, pode-se excluir congestão orgânica que é transmitida retrogradamente pela PVC, mas outros estados de hipervolemia como aumento da pressão intra-abdominal ou aumento da permeabilidade vascular em casos de hipoproteinemia grave com deslocamento de fluido para o terceiro espaço podem existir com a VCI colapsada. De forma contrária, apesar da VCI pletórica e não colapsável poder estabelecer congestão venosa quando esta é transmitida retrogradamente, esta informação isolada não ajuda a orientar o manejo do paciente. Primeiro, pois a VCI pode estar dilatada em patologias obstrutivas, como tamponamento cardíaco, embolia pulmonar aguda e pneumotórax hipertensivo, precisando de intervenções específicas não relacionadas a remoção de fluido. Segundo, porque a VCI pode estar cronicamente dilatada sem um estado hipervolêmico subjacente, como em pacientes com hipertensão pulmonar crônica grave, insuficiência ventricular direita, regurgitação tricúspide grave, miocardiopatia restritiva,

pericardite constrictiva e atletas adaptados a atividade extenuante. Nesses casos, o débito cardíaco é mantido por um estado que requer uma pressão atrial direita (PAD) elevada; logo a remoção excessiva de volume visando a normalização da VCI pode prejudicar o paciente. Terceiro, pois o diâmetro da VCI não só depende do volume intravascular, mas também da pressão intratorácica, da pressão intra-abdominal e da função cardíaca. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Di Nicolò *et al.*, 2023)

Além das dificuldades de interpretação do diâmetro da VCI, ela possui outras limitações. Fatores como obesidade e curativos cirúrgicos podem dificultar a sua avaliação e confusão entre aorta e a VCI podem resultar em erros. Dependendo de como o feixe de ultrassom é direcionado, pode não representar o verdadeiro diâmetro do vaso. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021; Pourmand *et al.*, 2019) Além disso, estudos demonstram uma concordância interobservador moderada a fraca entre as medidas da VCI. (Argaiz; Koratala; Reisinger, 2021). Ainda, uma meta-análise que incluiu dezesseis estudos, não encontrou significância estatística entre PVC e diâmetro da VCI em oito estudos, e a correlação foi fraca a moderada nos demais. (Ciozda *et al.*, 2016; Di Nicolò *et al.*, 2023)

2.1.2 Doppler venoso na avaliação de congestão venosa

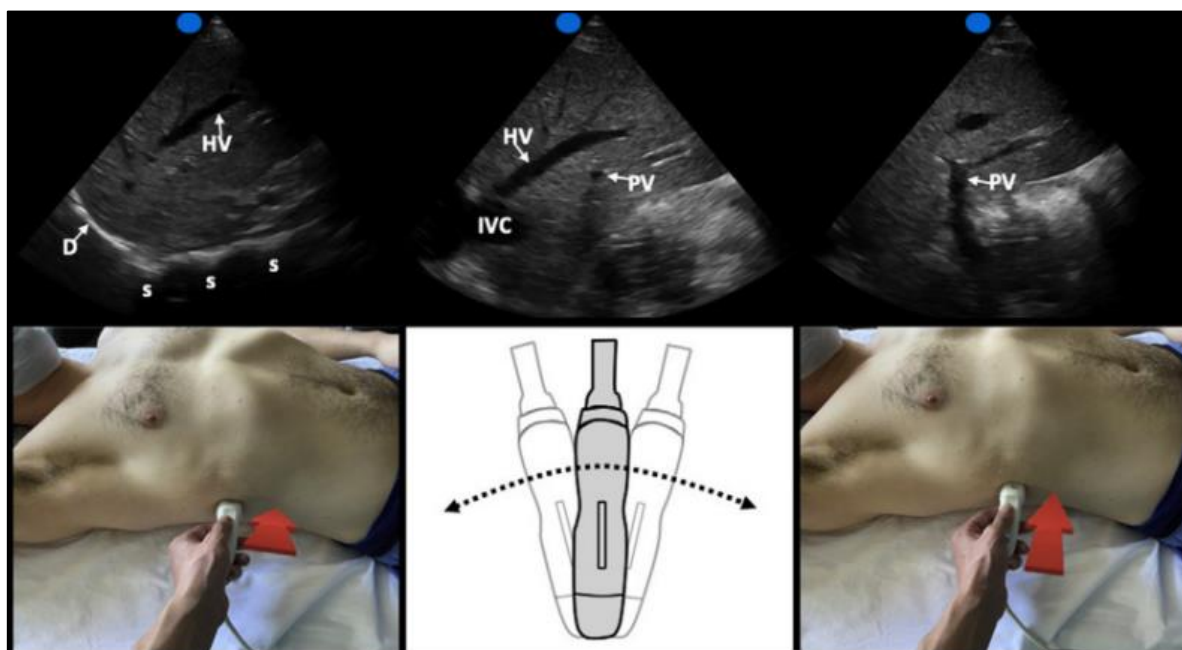
Uma outra forma de avaliar congestão venosa é através do Doppler de veias abdominais, já que a transmissão retrógrada da PAD elevada causa congestão dos órgãos abdominais. (Argaiz, 2021; Koratala; Reisinger, 2022) A PAD é transmitida para a PVC desde que não haja obstrução da VCI, podendo ser utilizadas como sinônimos. Aumentos na PVC são inicialmente atenuados ao longo da árvore vascular venosa como consequência da distensibilidade venosa, entretanto aumentos progressivos no volume venoso eventualmente resultarão em paredes venosas maximamente esticadas, atingindo a parte plana da curva de complacência venosa. Neste ponto, a transmissão de pressão será muito aumentada, levando à congestão dos órgãos periféricos. (Galindo *et al.*, 2021) A transmissão de pressão altera o padrão do fluxo sanguíneo venoso de forma progressiva conforme o grau de congestão, sendo que essas alterações podem ser quantificadas usando o Doppler venoso, permitindo uma melhor avaliação de lesão orgânica congestiva. (Argaiz, 2021; Koratala; Reisinger, 2022)

Para avaliar o sistema venoso com o Doppler, é importante entender que o padrão do fluxo é a principal variável medida. O fluxo é gerado por uma diferença de pressão entre dois pontos e, dado um diâmetro de vaso relativamente constante, essa diferença de pressão determinará a velocidade do fluxo. Ao avaliar o fluxo com Doppler de onda pulsada, a direção

é representada por deflexões positivas ou negativas em relação à linha de base, enquanto a velocidade será representada pela amplitude da deflexão. Se o fluxo se move para longe do transdutor, a imagem mostrará uma deflexão negativa (análoga ao 'azul' no Doppler colorido), enquanto uma deflexão positiva será vista se o fluxo estiver direcionado para o transdutor (análoga ao 'vermelho' no Doppler colorido). Os padrões de fluxo venoso normais são determinados pelas mudanças na PVC ao longo do ciclo cardíaco e modificados pela complacência venosa e distância do coração. Portanto, os padrões de fluxo serão diferentes dependendo do local avaliado. (Deschamps *et al.*, 2023; Galindo *et al.*, 2021)

Para o Doppler das veias hepáticas e porta, o paciente é posicionado em decúbito dorsal ou em posição lateral esquerda, podendo-se usar um transdutor curvilíneo ou setorial (2,5-5 MHz), que deve ser posicionado na linha axilar média a posterior para identificar os vasos do fígado, com o marcador direcionado para a cabeça do paciente. Um movimento de inclinação direcionado anteriormente revelará a veia hepática e depois a veia porta (com uma parede ecogênica distinta), como demonstrado na **Figura 5**. A escala do Doppler colorido deve ser ajustada para baixas velocidades de fluxo (20-30 cm/s) e o Doppler de onda pulsada no vaso deve ser realizado no período expiratório final, evitando manobra de Valsalva. (Argaiz, 2021)

Figura 5 - Aquisição de imagem da veia hepática e portal.



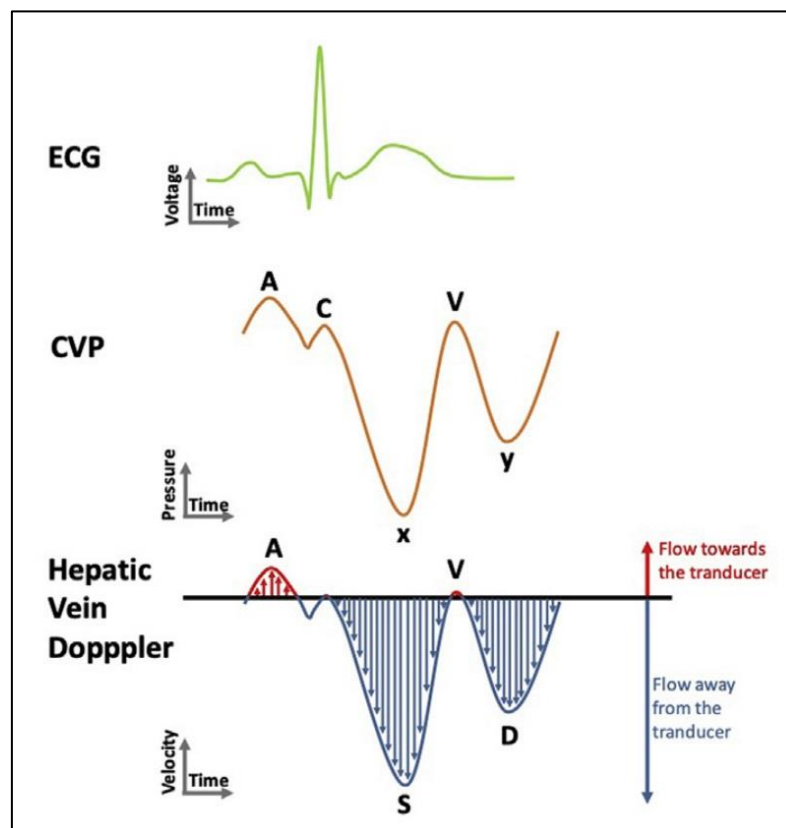
Fonte: Argaiz, 2021.

Legenda: S: coluna vertebral; HV: veia hepática; PV: veia porta; IVC: veia cava inferior.

2.1.2.1 Doppler de veias hepáticas

O fluxo normal do Doppler das veias hepáticas segue um padrão semelhante aos padrões de onda da PVC. Em um traçado normal de PVC, a contração sistólica atrial resulta em um aumento na PAD representado como a onda A. Após o fechamento da válvula tricúspide (onda C), o átrio direito relaxa, e a sístole ventricular puxa o anel tricúspide em direção ao ápice, resultando em uma queda na PAD representada como o descenso X. O enchimento do átrio direito através do sistema venoso durante a sístole ventricular causa um aumento progressivo na PAD e forma a onda V. O descenso Y é então causado pela abertura da válvula tricúspide. O padrão de fluxo normal da veia hepática consiste em uma onda positiva/retrógrada (A) que representa a contração atrial sistólica, análoga à onda A da PVC, e duas ondas negativas/anterógradas sistólicas (S) e diastólicas (D) que representam os descensos X e Y da PVC, respectivamente. Como o descenso X é mais profundo do que o descenso Y, a onda S geralmente tem uma amplitude maior do que a onda D (padrão $S > D$) (**Figura 6**). (Argaiz, 2021; Banjade et al., 2023; Fadel *et al.*, 2016; Galindo *et al.*, 2021)

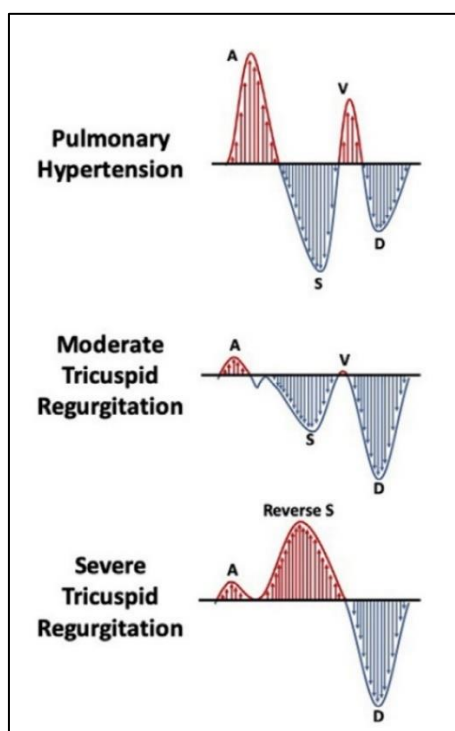
Figura 6 - O padrão de fluxo normal na veia hepática reflete a curva da pressão venosa central durante o ciclo cardíaco.



Fonte: Argaiz, 2021.

Alterações patológicas no padrão de enchimento do coração direito podem alterar o padrão de onda na veia hepática. (Argaiz, 2021) Quando a PAD aumenta, as características das ondas ascendente e descendente formadas dentro do átrio direito mudam. À medida que a pressão de enchimento do átrio direito aumenta, o descenso X diminui em amplitude enquanto a amplitude do descenso Y aumenta. Isso ocorre devido à perda de complacência do átrio direito e à diminuição da tração sistólica do ventrículo direito no anel da válvula tricúspide. A sobrecarga do ventrículo direito eventualmente causará dilatação do anel tricúspide e regurgitação tricúspide, levando à obliteração da descendente X e fusão das ondas C-V do padrão de ondas da PVC. Tudo isso será refletido no fluxo da veia hepática: inicialmente, a amplitude da onda S diminui em comparação com a onda D (padrão $S < D$), e com o agravamento da congestão, a onda S pode ser obliterada ou tornar-se reversa/retrógrada (padrão S reverso) se houver regurgitação tricúspide grave presente. (Galindo *et al.*, 2021) Além disso, o aumento do volume atrial com diminuição da complacência produzirá grandes ondas A e V, geralmente observadas na hipertensão pulmonar crônica. (Argaiz, 2021) A **Figura 7** apresenta as alterações mais comuns no Doppler da veia hepática. Deve-se observar que, em caso de obstrução entre o local de avaliação e o átrio direito, esses padrões de Doppler estarão ausentes porque a PAD não será transmitida, como no tamponamento cardíaco regional, estenose da veia hepática pós-transplante hepático ou síndrome de Budd-Chiari. (Deschamps *et al.*, 2023)

Figura 7 - Exemplos de alterações comuns no Doppler da veia hepática.



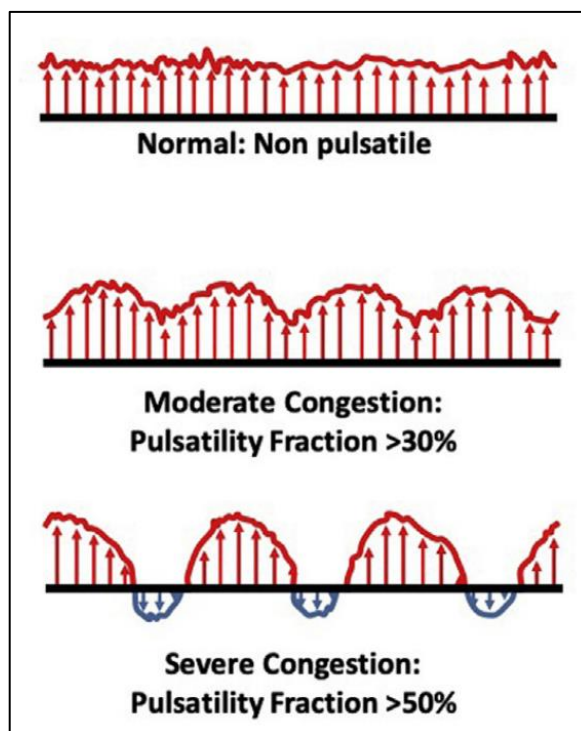
Fonte: Argaiz, 2021.

As alterações do padrão da onda da veia hepática (isto é, padrão $S < D$ e S reverso) já foram associadas a regurgitação tricúspide moderada a grave e PAD elevada. (Ghio *et al.*, 2001; Loperfido *et al.*, 1993; Mattioli; Castelli; Mattioli, 2000; Pennestrí *et al.*, 1984; Sakai *et al.*, 1984) Além do padrão da onda, o fluxo da veia hepática também pode ser avaliado de forma quantitativa com o uso da razão sistólica/diastólica (razão S/D), através da razão da velocidade máxima sistólica/velocidade máxima diastólica e da fração de enchimento sistólico da veia hepática, calculada pela fórmula [velocidade máxima sistólica/(velocidade máxima sistólica - velocidade máxima diastólica)]. (Deschamps *et al.*, 2023) A razão S/D é mais comumente reportada nos estudos, com resultados conflitantes em relação a se associar com PAD elevada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, mas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresentou associação positiva quando os valores são reduzidos. (Eljaiek *et al.*, 2019; Nomura *et al.*, 1995; Tsutsui *et al.*, 2014) Ainda, a razão S/D também se correlacionou à pulsatilidade de veia porta. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2018; Eljaiek *et al.*, 2019) A fração de enchimento sistólico é menos reportado, tendo resultados conflitantes para estimar a PVC em pacientes críticos, (Nagueh; Kopelen; Zoghbi, 1996; Zhang *et al.*, 2022) mas um valor $< 55\%$ apresentou boa acurácia em pacientes com PAD > 8 mmHg. (Nagueh; Kopelen; Zoghbi, 1996) Ainda, estudos relacionam o padrão $S < D$ e a razão S/D reduzida com o risco de desenvolvimento de LRA. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2018; Eljaiek *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2024; Pettey *et al.*, 2022; Spiegel *et al.*, 2020)

2.1.2.2 Doppler de veia porta

A veia porta faz parte de um sistema venoso distinto que é isolado das veias centrais pelos sinusóides hepáticos e do sistema arterial pelos capilares esplâncnicos. Portanto, o padrão de ondas do Doppler da veia porta normal não refletirá variações na PVC e se apresenta como um fluxo positivo característico (em direção ao transdutor) e contínuo (ou levemente pulsátil). (Argaiz, 2021; Galindo *et al.*, 2021) A principal alteração no padrão de ondas da veia porta é o aumento progressivo na pulsatilidade conforme a elevação da PAD (**Figura 8**). Aumentos adicionais na PAD podem levar a reversão do fluxo (abaixo da linha de base) durante a sístole. A explicação fisiológica da pulsatilidade é a redução da velocidade do fluxo durante a sístole secundária às ondas transmitidas retrogradamente do átrio direito durante esta fase do ciclo cardíaco. (Argaiz, 2021; Galindo *et al.*, 2021)

Figura 8 - Padrão normal do fluxo na veia porta e alterações decorrentes de congestão venosa.



Fonte: Argáiz, 2021.

A pulsatilidade da veia porta pode ser quantificada utilizando-se o índice de pulsatilidade, calculado com a fórmula $[(\text{velocidade máxima} - \text{velocidade mínima})/\text{velocidade máxima}]$. Quando esse valor é multiplicado por 100, se obtém a fração de pulsatilidade, que é mais utilizada nos estudos. Uma fração de pulsatilidade $\geq 30\%$ é considerada uma elevação leve, enquanto $\geq 50\%$ é considerada grave. A pulsatilidade da veia porta foi associada a PAD elevada em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, ICAD, insuficiência cardíaca crônica e outras doenças cardíacas (Duerinckx *et al.*, 1990; Eljaiek *et al.*, 2019; Goncalvesova *et al.*, 2010; Hosoki *et al.*, 1990; Hu *et al.*, 2003; Rengo *et al.*, 1998) e se correlacionou com a classificação da regurgitação tricúspide pelo Doppler colorido. (Loperfido *et al.*, 1993) Ainda, a pulsatilidade portal se associou ao risco de desenvolver LRA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e em doentes críticos. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2018; Eljaiek *et al.*, 2019; Hermansen *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2024; Spiegel *et al.*, 2020) Em um dos estudos, a melhora na fração de pulsatilidade da veia porta coincidiu com o retorno da creatinina sérica ao nível basal em pacientes que apresentaram LRA. (Argáiz; Rola; Gamba, 2021)

2.1.2.3 Doppler de veias intrarrenais

Para o Doppler venoso intrarrenal, o transdutor é deslocado para obter uma visualização longitudinal do rim, sendo encontrado posterior e caudalmente ao fígado, conforme demonstrado na **Figura 9**. (Argaiz, 2021) A escala de imagem do Doppler colorido deve ser reduzida ainda mais (menos de 20 cm/s) e as veias interlobares devem ser identificadas. A melhor veia interlobar alinhada deve ser avaliada com Doppler de onda pulsada no período expiratório final. (Argaiz, 2021)

Figura 9 - Aquisição de imagem das veias intrarrenais.

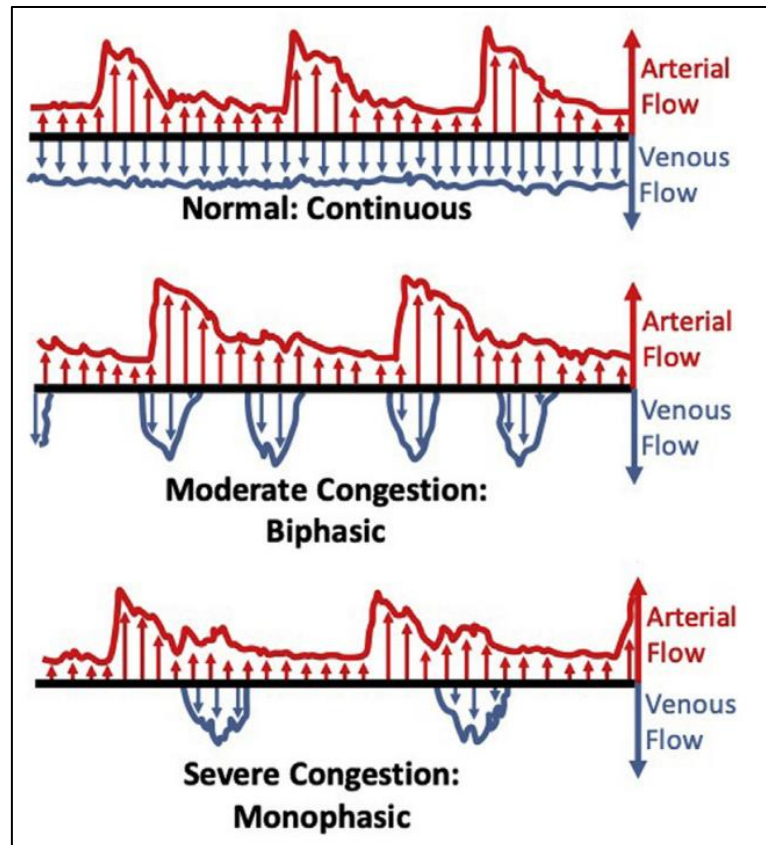


Fonte: Argaiz, 2021.

Em leitos vasculares mais distais, como é o caso das veias intrarrenais, o traçado também não refletirá diretamente as variações da PAD, devido à alta complacência do sistema venoso e à atenuação das variações da PAD com o aumento da distância do coração. O traçado venoso intrarrenal é frequentemente acompanhado por um traçado arterial acima da linha de base, pois a amostra do Doppler cobre tanto a veia interlobar quanto a artéria, que são muito menores em comparação com outros vasos, como a veia hepática. (Galindo *et al.*, 2021) O padrão de fluxo nas veias intrarrenais normais será predominantemente contínuo, sem ondas discerníveis, embora ondas de baixa amplitude S e D possam ser vistas. Este padrão torna-se interrompido bifásico à medida que a PAD aumenta e duas ondas distintas (S e D) podem ser observadas. Essas ondas são análogas ao padrão hepático normal e representam um aumento na

transmissão de pressão do coração para as veias renais interlobares. Com o agravamento da congestão, a onda S pode se tornar reversa ou desaparecer (obscurecida no traçado arterial), apresentando um padrão interrompido monofásico, conforme a **Figura 10**. (Argaiz, 2021; Galindo *et al.*, 2021)

Figura 10 - Padrão normal do fluxo venoso intrarrenal e alterações decorrentes de congestão venosa.

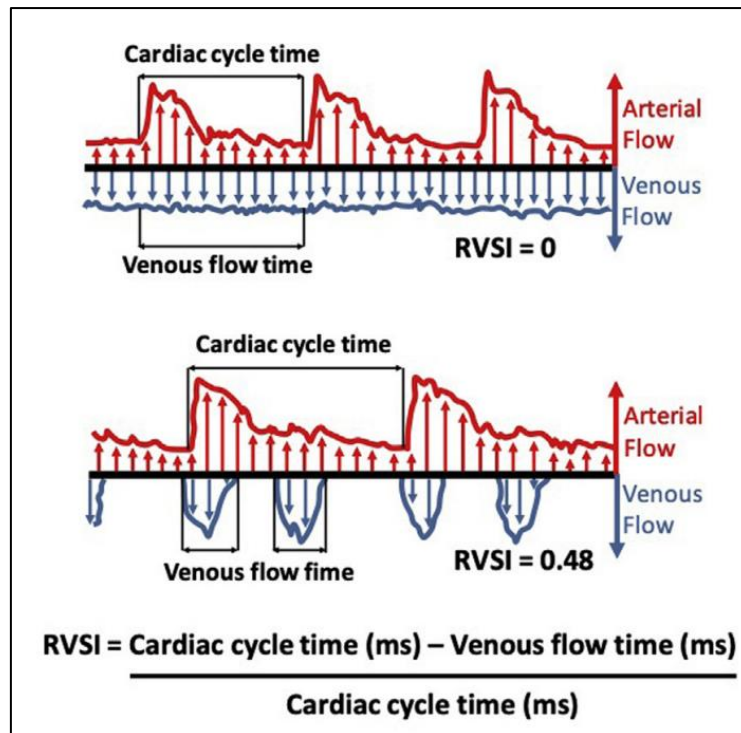


Fonte: Argaiz, 2021.

Os padrões de Doppler intrarrenal com interrupções (bifásicos e monofásicos) se associaram a regurgitação tricúspide moderada à grave e PAD elevada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão pulmonar (Iida *et al.*, 2016; Pichon *et al.*, 2023), mas não em pacientes criticamente doentes com sepse. (Fujii *et al.*, 2023) Uma das medidas quantitativas comumente relatadas com o uso do Doppler intrarrenal é o índice de impedância venosa, calculado através da seguinte fórmula: $[(\text{velocidade máxima} - \text{velocidade mínima}) / \text{velocidade máxima}]$, idêntico ao cálculo do índice de pulsatilidade da veia porta. Apesar do índice de impedância venosa ser muito relatado nos estudos, o reconhecimento de padrões de interrupção de onda do Doppler é muito mais simples. (Galindo *et al.*, 2021) Além disso, o seu resultado consegue apenas diferenciar o padrão contínuo (resultado 0, já que os valores máximo

e mínimo são iguais) do pulsátil (resultado 1, já que o valor mínimo é zero), não conseguindo diferenciar os padrões de interrupção bifásicos (congestão moderada) de monofásicos (congestão grave). (Galindo *et al.*, 2021) Nesse sentido, o índice de estase venosa renal (do inglês, *Renal Venous Stasis Index - RVSI*) proposto recentemente por Husain-Syed *et al.* reflete melhor todo o continuum da congestão renal. (Husain-Syed *et al.*, 2019) Ele indica a proporção do ciclo cardíaco durante o qual não há fluxo venoso e é calculado através da fórmula: [(tempo do ciclo cardíaco - tempo do fluxo venoso) / tempo do ciclo cardíaco]. Assim, um padrão contínuo normal tem o valor zero, um padrão bifásico tem valor maior que zero, porém menor que um padrão monofásico, como exemplificado na **Figura 11**. (Galindo *et al.*, 2021)

Figura 11 - Quantificação do fluxo venoso intrarrenal usando o Índice de Estase Venosa Renal (RVSI). Valores mais altos de RVSI são observados com graus crescentes de congestão venosa.



Fonte: Argáiz, 2021.

Alterações no fluxo venoso renal se associaram a risco de desenvolver LRA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e com ICAD (Beaubien-Souliny *et al.*, 2018; Hermansen *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2024; Trpkov; Grant; Fine, 2021), mas apresentou resultados conflitantes em doentes críticos. (Fujii *et al.*, 2023; Spiegel *et al.*, 2020; Wiersema *et al.*, 2020a)

Recentemente, Deschamps *et al.* propôs uma descrição padronizada por gravidade da congestão para os Dopplers de veias hepáticas, veia porta e intrarrenais (**Figura 12**). (Deschamps *et al.*, 2023)

casos de alterações falso negativas e falso positivas, que podem interferir na sua interpretação. Pacientes com doenças que deixem o parênquima hepático rígido (como na cirrose ou na doença hepática gordurosa não alcoólica) apesar da PAD elevada podem apresentar Doppler de veia porta normal, enquanto pacientes com regurgitação tricúspide grave pode apresentar Doppler de veia hepática sem alterações caso a complacência atrial direita esteja preservada – sendo essas alterações falso negativas. Por outro lado, indivíduos jovens e saudáveis com índice de massa corporal baixo ou com malformações arteriovenosas sem elevações na PAD podem apresentar Doppler de veia porta pulsátil – sendo essa alteração falso positiva. (Galindo *et al.*, 2021; Rola *et al.*, 2021) Terceiro, o Doppler da veia hepática deve preferencialmente ser acompanhado pelo eletrocardiograma simultâneo, caso contrário, o observador pode identificar incorretamente a onda A como onda S retrógrada e vice-versa. Ainda, as ondas S e D podem ser confundidas entre si. E quarto, o Doppler venoso intrarrenal é tecnicamente mais desafiador de se obter e pode se encontrar alterado por patologias urológicas obstrutivas. (Argaiz, 2021; Galindo *et al.*, 2021)

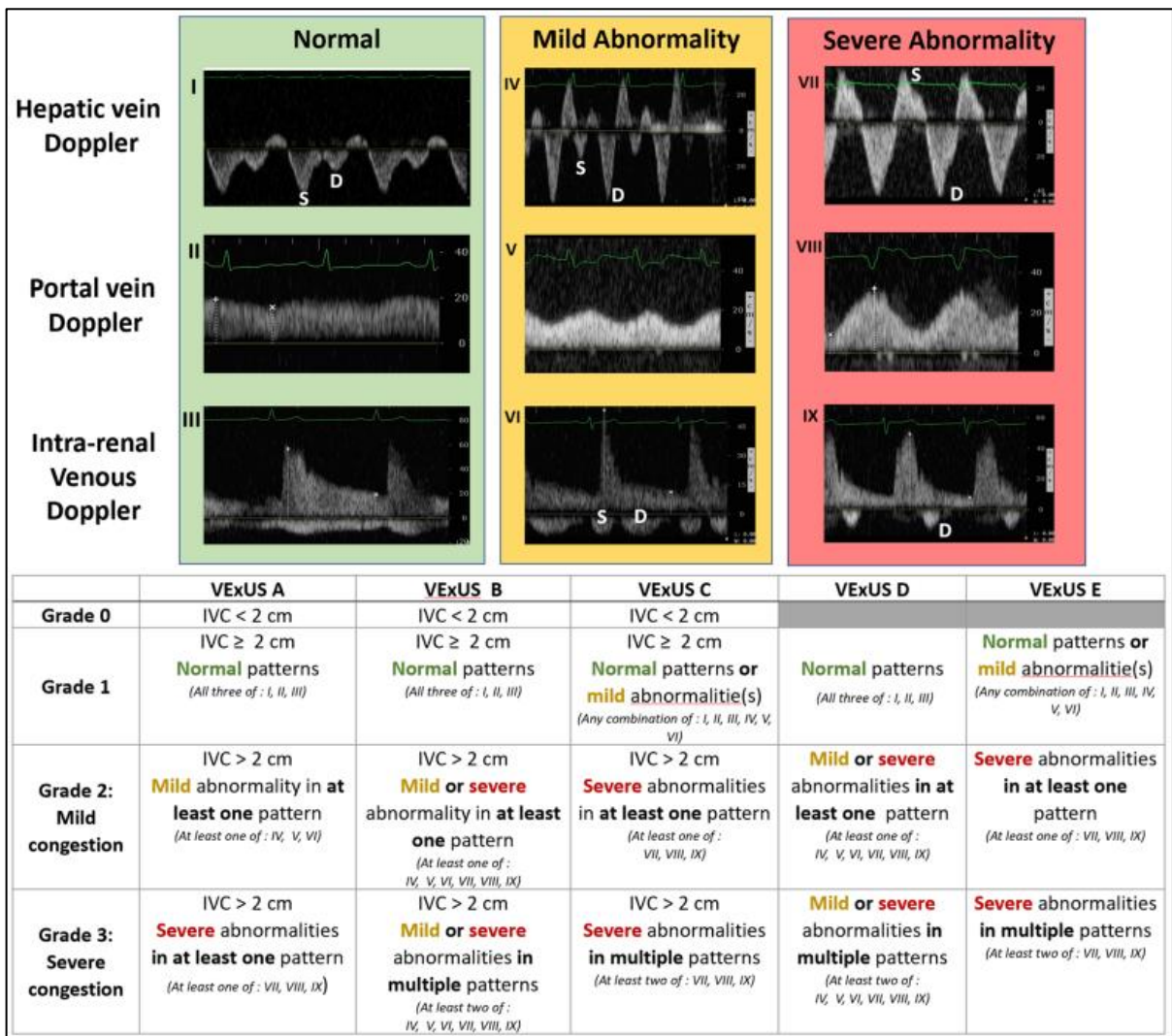
Devido a essas limitações, a interpretação individual e isolada do Doppler venoso pode levar a conclusões incorretas. Portanto, avaliar múltiplos locais venosos, incluindo a VCI, veias hepáticas, veia porta e veias intrarrenais de maneira organizada e sequencial pode melhorar o desempenho diagnóstico. Corroborando esse entendimento, um estudo recente utilizou uma avaliação incluindo a VCI e Doppler venoso de forma protocolizada, sendo denominado escore de Ultrassom de Excesso Venoso (do inglês, *Venous Excess Ultrasound* - VExUS), em que demonstrou maior especificidade para lesão renal congestiva do que qualquer avaliação individual em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. (Argaiz, 2021; Beaubien-Souligny *et al.*, 2020; Galindo *et al.*, 2021)

2.2 ESCORE DE ULTRASSOM DE EXCESSO VENOSO (VEXUS)

O escore VExUS, desenvolvido em um estudo publicado em 2020, integra achados de ultrassom e Doppler em uma pontuação semiquantitativa que reflete a gravidade da congestão venosa. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020; Patel *et al.*, 2023) Nesse estudo exploratório, o principal objetivo foi desenvolver um sistema prototípico de classificação ultrassonográfica para a gravidade da congestão venosa e validar seu potencial valor clínico em prever a ocorrência de LRA pelos critérios KDIGO após cirurgia cardíaca. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020)

Os autores realizaram uma análise post-hoc de um estudo prospectivo unicêntrico de 2018 envolvendo 145 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, em que eram realizadas avaliações de ultrassom antes da cirurgia, na admissão da UTI e diariamente nos três dias subsequentes, incluindo ultrassom da VCI, Doppler das veias hepáticas, veia porta e intrarrenais. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2018) Os padrões de fluxo de Doppler foram classificados como normais, levemente anormais ou gravemente anormais e o diâmetro da VCI foi convertido em uma variável binária com ponto de corte em 2 cm. Essas informações foram combinadas e foram desenvolvidos cinco protótipos nomeados de VExUS "A" a "E" do sistema de classificação VExUS com base na gravidade dos marcadores ultrassonográficos, conforme a **Figura 13**. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020)

Figura 13 - Os protótipos do sistema de classificação VExUS combinando o diâmetro da veia cava inferior e padrão do Doppler venoso das veias hepáticas, portal e intrarrenais.



Fonte: Beaubien-Souligny, 2020.

Cada protótipo proposto, conforme seu critério de classificação, tem uma habilidade diferente de graduar os graus de congestão. Por exemplo, sistemas de classificação que requerem a presença de múltiplos padrões de Doppler com anormalidades de fluxo grave, como o VExUS C e E, apresentaram menor proporção de congestão venosa grave (Grau 3) quando comparados com sistemas em que se necessitava apenas um desse achado, como o VExUS A, ou a combinação de alterações leves e graves, como o VExUS B e D. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020)

O critério de congestão grave (Grau 3) de todos os modelos se associou à LRA, sendo que o VExUS C foi mais fortemente associado com *Hazard Ratio* - HR de 3,69 (Intervalo de Confiança - IC 95% 1,65–8,24), seguido pelo VExUS A com HR de 3,21 (IC 95% 1,55–6,67). O critério de congestão leve (Grau 2) só foi significativo no modelo do VExUS C, porém perdeu a significância estatística após análise multivariada. Ao considerar apenas a avaliação realizada na admissão na UTI após a cirurgia, o escore de congestão grave do VExUS C apresentou alta especificidade (96%, IC 95% 89–99%), mas baixa sensibilidade (27%, IC 95% 15–41%) para o desenvolvimento de LRA, resultando em uma razão de verossimilhança positiva moderada de 6,37 (IC 95% 2,19–18,5), que superou o desempenho de outros sistemas de classificação. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020) Os sistemas de classificação VExUS que incluíram a avaliação da VCI tiveram uma pequena melhora na especificidade, sugerindo que a dilatação da VCI pode ser útil para evitar falso positivos. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020)

Como é uma ferramenta descrita recentemente, alguns relatos e séries de casos foram publicados avaliando a utilidade clínica do escore VExUS, mas poucos estudos estão disponíveis. (Koratala; Reisinger, 2022; Rola *et al.*, 2021; Samant; Koratala, 2021; Singh; Carvalho, 2021; Singh; Koratala, 2020; Varudo *et al.*, 2022) Bhardwaj *et al.* avaliou o uso do VExUS em pacientes com síndrome cardiorrenal na UTI, apresentando correlação significativa de maior proporção de melhora da classificação de LRA e menor BH nos pacientes que reduziram o escore VExUS. (Bhardwaj *et al.*, 2020) Em outro estudo, o VExUS se associou à PAD elevada medida de forma invasiva, superando o desempenho do diâmetro da VCI. (Longino *et al.*, 2023) Em pacientes com LRA grave na UTI, escore VExUS indicando congestão (graus 2 e 3) se associou independentemente à mortalidade. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2024) Em pacientes com ICAD, VExUS grau 3 na admissão se associou à maior risco de mortalidade. (Torres-Arrese *et al.*, 2023)

Nem todos os estudos com o VExUS foram positivos. Em pacientes de UTI geral, o escore VExUS foi pouco preditivo para resposta adequada à depleção de fluidos induzida por diurético, quando comparado à pulsatilidade da veia porta e alteração do fluxo intrarrenal

isoladamente. (Guinot *et al.*, 2022) Ainda em pacientes críticos, a prevalência de congestão grau 2 e 3 na admissão foram baixas (20%), e o escore VExUS não foi associado ao desenvolvimento de LRA nem à mortalidade em 28 dias em um estudo de coorte. (Andrei *et al.*, 2023) No primeiro estudo randomizado utilizando o escore VExUS, a descongestão guiada pelo VExUS em pacientes com síndrome cardiorrenal tipo 1 não melhorou a probabilidade de recuperação da função renal, mas aumentou as chances de descongestão. (Islas-Rodríguez *et al.*, 2024)

Apesar de resultados conflitantes em diferentes populações, o escore VExUS é uma técnica à beira leito inovadora que permite a avaliação e classificação da congestão venosa e suas repercussões hemodinâmicas a nível orgânico, com potencial de ser introduzida na prática clínica. Embora o uso do Doppler venoso possa melhorar a detecção clínica de congestão venosa, pelos poucos estudos disponíveis, não se sabe se o tratamento direcionado especificamente para melhorar as alterações do fluxo venoso resultará em melhores desfechos para o paciente, e novos estudos são necessários para investigar essa possibilidade. Estudos direcionados a uma população de pacientes com nefropatia congestiva e síndrome cardiorrenal provavelmente mostrariam os melhores resultados, pois a descongestão eficaz pode resultar em melhora da função renal. (Argaiz, 2021)

2.3 NEFROPATIA CONGESTIVA

Nefropatia congestiva foi recentemente definida como um subtipo de LRA associada ao aumento progressivo da pressão intersticial renal e consequente diminuição do fluxo venoso renal, com potencial reversibilidade através da descongestão eficaz. (Husain-Syed *et al.*, 2021) LRA é uma síndrome que abrange várias etiologias e processos fisiopatológicos que resultam numa diminuição abrupta da função renal. (KDIGO, 2012; Hoste *et al.*, 2018) Os primeiros relatos na literatura médica de LRA foram em 1917, descrita como “*war nephritis*”, ou “nefrite de guerra”, em tradução livre, já que foram observados casos de nefrite aguda com edema, albuminúria e dispneia em soldados jovens na França durante a Primeira Guerra Mundial. (Dunn; McNee, 1917) Desde então, os critérios diagnósticos variaram ao longo do tempo, com mais de trinta e cinco definições até o primeiro consenso ser publicado em 2004 pelo grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), sendo atualizado em 2007 pelo grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). (Bellomo *et al.*, 2004; Matuszkiewicz-Rowińska; Małyszko, 2020; Mehta *et al.*, 2007) Em 2012, o grupo da KDIGO revisou e unificou os critérios, definindo LRA como um aumento de 0,3 mg/dl da creatinina basal em 48 horas ou $\geq 50\%$ em até sete dias ou

redução do débito urinário menor que 0,5 mL/kg/h por 6 a 12 horas, classificando em três estágios, conforme o **Quadro 2**. (KDIGO, 2012)

Quadro 2 – Classificação KDIGO para Lesão Renal Aguda

Estágios	Critérios	
	Creatinina sérica	Débito urinário
1	Aumento em $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas ou 1,5-1,9 x da creatinina basal em 7 dias	<0,5 ml/kg/h por 6 a 12 horas
2	Aumento de 2,0-2,9 x da creatinina basal	<0,5 ml/kg/h por ≥ 12 horas
3	Aumento de $\geq 3,0$ x da creatinina basal ou creatinina $\geq 4,0$ mg/dL ou necessidade de terapia renal substitutiva	<0,3 ml/kg/h por ≥ 24 horas ou anúria por ≥ 12 horas

Fonte: KDIGO, 2012.

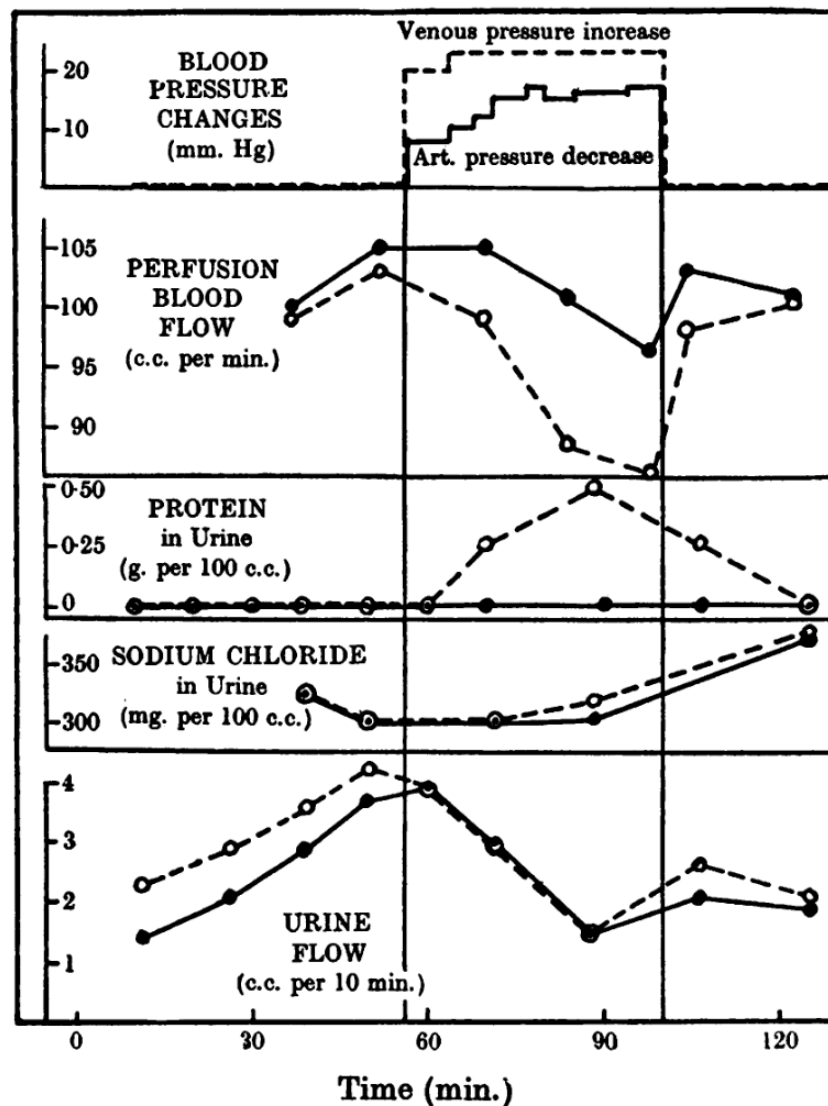
A incidência de LRA em pacientes críticos varia de 10,4% a 78,7% utilizando a classificação KDIGO (**APÊNDICE A**). (Bayrakçi *et al.*, 2022; Han *et al.*, 2014) Muitos dos estudos epidemiológicos utilizam apenas o critério de creatinina sérica pela relativa complexidade do monitoramento do débito urinário. Quando se acrescenta o critério de débito urinário, a incidência de LRA aumenta substancialmente. (Kellum *et al.*, 2015; Koeze *et al.*, 2017; Macedo *et al.*, 2011; Melo *et al.*, 2020; Wlodzimirow *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2023) Ainda, há de se atentar que, mesmo se utilizando a classificação KDIGO, a incidência de LRA pode variar de 28% a 75% dependendo da abordagem de estimativa da creatinina basal quando ausente e diferentes métodos de lidar com o débito urinário. (Wiersema *et al.*, 2020b) A necessidade de TRS em doentes críticos varia de 5,1% a 38,7% (Ralib; Nor, 2017; Sengthavisouk *et al.*, 2020) e a mortalidade de 12,4% a 77,4%. (Bayrakçi *et al.*, 2022; Thongprayoon *et al.*, 2016)

Em relação à etiologia de LRA no hospital, quando ela é adquirida na comunidade (diagnosticada em até 48 horas da admissão hospitalar), a maioria dos pacientes apresenta causa pré-renal, sendo mais comum hipovolemia, enquanto pacientes que adquirem LRA no hospital apresentam mais causa intrarrenal, como necrose tubular aguda e uso de medicamentos nefrotóxicos. (Kaufman *et al.*, 1991; Kaul *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2022; Schissler *et al.*, 2013; Sengthavisouk *et al.*, 2020; Shemiesa *et al.*, 2022; Stucker *et al.*, 2017) No paciente crítico, causas comuns de LRA são geralmente multifatoriais, incluindo sepse, cirurgia cardíaca, falência hepática aguda, síndrome hepatorenal, malignidade e congestão venosa renal (síndrome cardiorrenal e hipertensão abdominal). (Griffin; Liu; Teixeira, 2020)

Congestão venosa renal é uma causa de LRA negligenciada, já que nenhum estudo epidemiológico em pacientes críticos a relatam como etiologia provável (**APÊNDICE B**). (Abd

ElHafeez *et al.*, 2017; Bouchard *et al.*, 2015; Hoste *et al.*, 2015; Jiang *et al.*, 2019; Medve *et al.*, 2011; Nisula *et al.*, 2013; Piccinni *et al.*, 2011; Sengthavisouk *et al.*, 2020) Apesar do termo nefropatia congestiva ser definido recentemente, o seu conceito não é novo. Desde 1931 modelos animais demonstram uma associação entre aumento da pressão venosa renal e redução do fluxo sanguíneo renal. (Winton, 1931) No experimento representado pela **Figura 14**, pode se observar que o aumento da pressão venosa reduziu mais o fluxo renal do que a redução da pressão arterial, e que perfusão renal retornou ao basal após suspensão do aumento de pressão venosa.

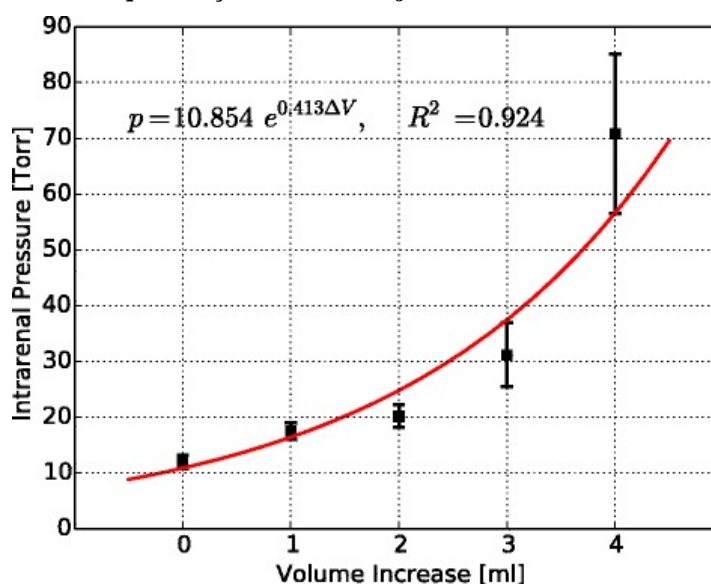
Figura 14 – Experimento animal simulando congestão venosa, demonstrando que fluxo sanguíneo renal reduz mais com o aumento da pressão venosa do que com uma diminuição equivalente na pressão arterial. Ainda, ocorre proteinúria reversível associada à obstrução venosa e a concentração de cloreto secretada é a mesma sob as duas diferentes condições de pressão.



Fonte: Winton, 1931.

A elevação da PVC é transmitida diretamente às veias renais, o que causa elevação da pressão capilar peritubular à nível glomerular, aumentando a pressão hidrostática intersticial renal. (Husain-Syed *et al.*, 2021) Como o rim é um órgão encapsulado, pequenos aumentos de pressão nas veias renais vão elevar grandemente a pressão intrarrenal. Um experimento em que solução salina era injetada na pelve renal e a pressão intrarrenal monitorizada através da inserção de um cateter no parênquima renal, demonstrou que um aumento progressivo do volume injetado aumentou de forma exponencial a pressão intrarrenal. (Cruces, 2014) A **Figura 15** demonstra a curva pressão-volume do experimento.

Figura 15 - Curva pressão-volume no compartimento renal, demonstrando aumento exponencial da pressão intrarrenal à medida que solução salina era injetada com incrementos sucessivos na pelve renal

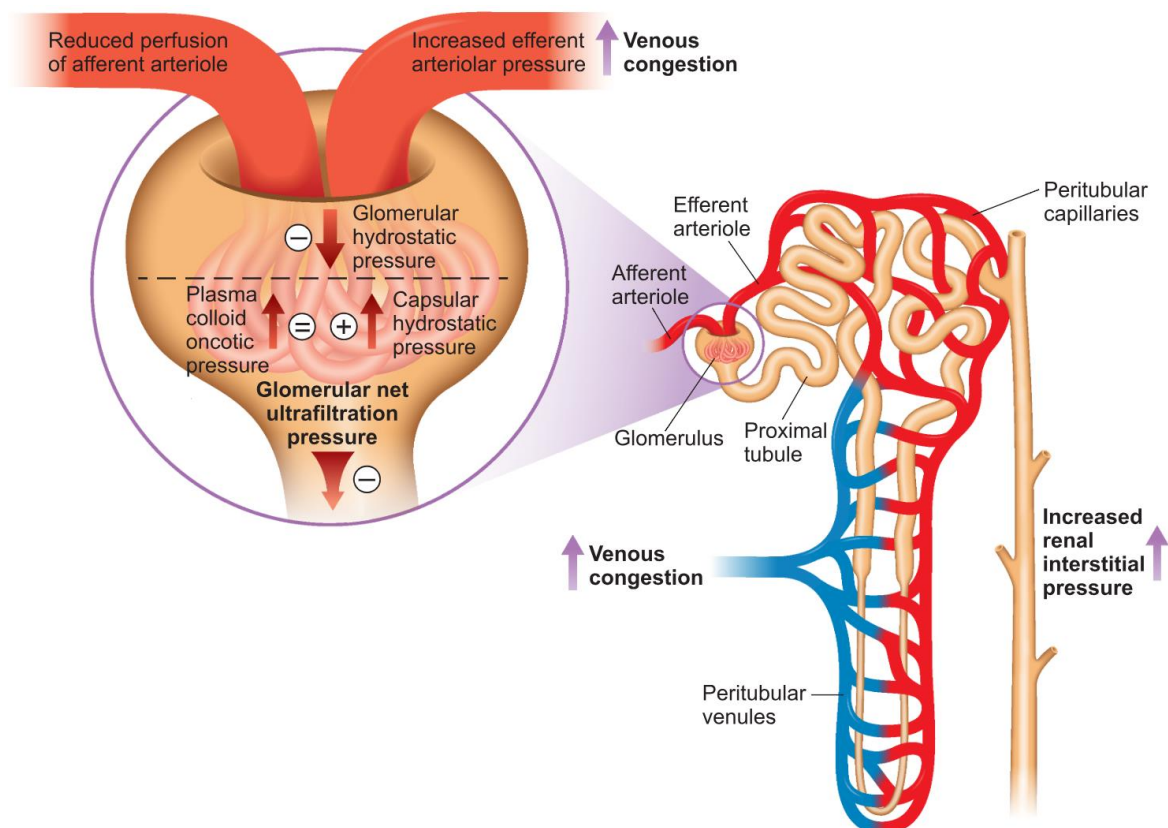


Fonte: Cruces, 2014.

Inicialmente, o aumento da pressão hidrostática glomerular resulta em um aumento da pressão arteriolar eferente, que por sua vez gera um aumento transitório da TFG, comparável à hiperfiltração do glomérulo. Este mecanismo autorregulatório coincide com o aumento da pressão venosa até 6,25 mmHg em um estudo experimental e até 6 mmHg em um estudo em pacientes com doença cardiovascular submetidos à cateterismo direito. (Damman *et al.*, 2009; Firth; Raine; Ledingham, 1988) Conforme a PVC aumenta a partir desse valor, a pressão arteriolar eferente aumenta e, por consequência, a perfusão arteriolar aferente diminui, momento em que a TFG cai acentuadamente, assim como a função tubular. Em estágio avançado, ocorre a redução do fluxo arterial, análogo à síndrome compartimental. (Colbert; Szerlip, 2019; Cruces *et al.*, 2014; Ding; Cheng; Qian, 2017; Husain-Syed *et al.*, 2021) Estudos experimentais e um estudo em humanos demonstraram que a redução da TFG e da perfusão

renal induzida por congestão se resolve completamente quando a pressão venosa é restaurada aos níveis basais. (Blake; Wegria, 1949; Bradley; Bradley, 1947; Doty *et al.*, 1999; Firth; Raine; Ledingham, 1988; Winton, 1931) A **Figura 16** resume a fisiopatologia da nefropatia congestiva. (Husain-Syed *et al.*, 2021)

Figura 16 - Fisiopatologia da nefropatia congestiva



Fonte: Husain-Syed *et al.*, 2021.

Além da redução do gradiente arteriovenoso renal, fatores hormonais e inflamatórios também parecem estar envolvidos na diminuição da TFG. (Huang *et al.*, 2018; Husain-Syed *et al.*, 2021) Com o aumento da pressão intersticial renal, ocorre compressão de vasos e túbulos, reduzindo assim a secreção e reabsorção tubular, resultando na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que leva à retenção de sódio, edema intersticial, disfunção endotelial, aumento da produção de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio. (Husain-Syed *et al.*, 2021) A hipervolemia também induz aumento do estresse da parede dos átrios e ventrículos, liberando peptídeo atrial natriurético, que causa danos ao glicocálix endotelial, aumentando a permeabilidade vascular, o que pode causar um aumento ainda maior do edema tecidual, criando um ciclo vicioso. (Colbert; Szerlip, 2019; Ding; Cheng; Qian, 2017) As

alterações histológicas encontradas em modelos experimentais foram congestão hemorrágica nos capilares peritubulares do córtex e medula e descolamento de células endoteliais, potencialmente resultando em desregulação do córtex e da circulação medular, levando à hipóxia e lesão tubular. (Chang *et al.*, 2013; Owji; Nikeghbal; Moosavi, 2018; Shimada *et al.*, 2018)

O diagnóstico de nefropatia congestiva é desafiador pois não há um padrão-ouro para avaliar a congestão venosa renal. Durante a avaliação de LRA, é importante investigar sobrecarga de volume e disfunção cardíaca, além de atentar se há reversibilidade da LRA após a descongestão, que pode servir retrospectivamente como critério diagnóstico. (Husain-Syed *et al.*, 2021)

Em relação ao tratamento, existem evidências de que a nefropatia congestiva é uma condição reversível através da redução da congestão venosa – seja através de diureticoterapia ou ultrafiltração. (Husain-Syed *et al.*, 2021) No entanto, em pacientes com doença renal crônica, hipoperfusão renal ou congestão venosa prolongada, o dano tubulointersticial pode ser irreversível, não sendo efetiva a descongestão nestes casos. (Husain-Syed *et al.*, 2021)

2.4 MANEJO DE FLUIDOS EM PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA

Poucos estudos avaliaram como a descongestão de pacientes com LRA impacta nos desfechos. Recentemente, Bhardwaj *et al.* conduziu uma coorte prospectiva na UTI, avaliando o uso do escore VExUS em pacientes com diagnóstico operacional de síndrome cardiorrenal, realizando avaliação ecográfica até a resolução da LRA ou necessidade de TRS. (Bhardwaj *et al.*, 2020) O estudo incluiu trinta pacientes, dos quais 66,7% apresentaram congestão grave (VExUS grau 3) durante a avaliação. A redução do escore VExUS foi significativamente associada à resolução do LRA, assim como ao balanço hídrico negativo. Os sinais periféricos de sobrecarga de volume (edema pulmonar, derrame pleural, edema de pedal e ascite) e PVC não se associaram à modificação do VExUS, demonstrando as limitações do exame físico e na PVC para avaliar o estado volêmico do paciente. Assim, este estudo gerador de hipótese parece indicar que o escore VExUS pode ser uma maneira confiável de avaliar a congestão venosa e ajudar a guiar a decisão de remover fluido, além de inferir que a descongestão de pacientes com LRA e congestão venosa pode melhorar desfechos.

Antes desse estudo, revisões sistemáticas e metanálises investigando os potenciais benefícios da furosemida para prevenir ou tratar LRA não encontraram melhora na mortalidade nem redução da necessidade de TRS (Bove *et al.*, 2018; Ho; Power, 2010; Ho; Sheridan, 2006;

Krzych; Czempik, 2019) Além das limitações metodológicas dos estudos incluídos e de doses variáveis e elevadas de furosemida (600 a 3400 mg/dia), os pacientes não eram selecionados nem apresentavam indicação de uso de diuréticos, como sinais de sobrecarga hídrica. O uso de diurético de alça nesses estudos era baseado nos potenciais efeitos de renoproteção na LRA, e não pelo efeito diurético com o objetivo de descongestão em si. Em teoria, os diuréticos de alça reduziram o consumo de oxigênio na alça de Henle, reduzindo a lesão isquêmica, além de acelerar a recuperação da LRA ao lavar os detritos necróticos (que bloqueariam os túbulos) e ao inibir a prostaglandina desidrogenase (reduzindo a resistência renovascular e aumentando o fluxo sanguíneo renal). No entanto, além de existirem dados mínimos para apoiar essa teoria, há evidências de algum dano associado ao uso de diuréticos de alça para prevenir ou tratar a LRA, como o aumento do estresse oxidativo renal. (Silbert *et al.*, 2017) É de se esperar que mesmo com algum embasamento teórico e experimental de renoproteção da furosemida em pacientes com LRA, esses resultados não tenham sido encontrados na prática clínica, indo de encontro ao entendimento mais recente de que a patogênese da LRA é muito mais complexa do que um simples modelo de hipóxia, envolvendo mecanismos inter-relacionados de isquemia, toxinas, coagulação, inflamação e interações neutrófilo-endoteliais. (Ho; Power, 2010) Embora a furosemida não seja útil diretamente na redução da mortalidade e do risco de TRS em pacientes não selecionados com LRA, ainda tem um papel importante na descongestão de pacientes com ICAD e síndrome cardiorrenal. (Chahal *et al.*, 2020) Portanto, não só há a necessidade de novos estudos que selecionem uma população com LRA que se beneficie do uso de diureticoterapia (como pacientes com congestão venosa), mas também do uso de ferramentas que identifique adequadamente pacientes com grau elevado de congestão (como o escore VExUS).

O escore VExUS demonstra um grande potencial de identificar de forma mais precisa a congestão venosa sistêmica, quando comparada com qualquer avaliação ultrassonográfica individual. (Beaubien-Souigny *et al.*, 2020) Assim, o seu uso pode identificar pacientes que se beneficiem de descongestão. Evidências experimentais de lesão congestiva renal (i.e., nefropatia congestiva) demonstraram potencial reversibilidade ao se reduzir a pressão retrógrada transmitida aos órgãos abdominais pela congestão sistêmica. Inclusive, há evidências de que durante a descongestão desses pacientes ocorre a melhora das alterações de Doppler concomitante à melhora da função renal. (Argaiz, 2021; Argaiz; Rola; Gamba, 2021)

Logo, pode-se imaginar que pacientes que apresentem escore VExUS elevado (i.e., maior grau de congestão) se beneficie de diureticoterapia e, com a descongestão, apresente potencial de maior retorno à função renal basal e melhora de desfechos clínicos, como redução

no uso de TRS e menor mortalidade. (Argaiz, 2021; Blake; Wegria, 1949; Doty *et al.*, 1999; Firth; Raine; Ledingham, 1988; Husain-Syed *et al.*, 2021)

2.5 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDAMENTE DESCOMPENSADA (ICAD)

Assim como pacientes com nefropatia congestiva, pacientes portadores de ICAD também se beneficiam de diureticoterapia, já que é o pilar de seu tratamento. (Joseph *et al.*, 2009) A ICAD pode ser definida como o surgimento súbito ou gradual dos sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca que requerem consulta ou hospitalização não planejadas devido a congestão pulmonar e sistêmica pelo aumento das pressões de enchimento do coração esquerdo e/ou direito. (Gheorghide *et al.*, 2005; Joseph *et al.*, 2009) ICAD é um espectro clínico da insuficiência cardíaca, que é definida atualmente como uma síndrome clínica com sintomas e/ou sinais causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, corroborada por níveis elevados de peptídeo natriurético e/ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica. (Bozkurt *et al.*, 2021; Savarese *et al.*, 2023)

A incidência de insuficiência cardíaca varia de cerca de 6 a 8 casos por 1000 pessoas-ano na população após os 45 anos de idade e 21 casos por 1000 pessoas-ano após os 65 anos de idade. (Tsao *et al.*, 2023) Os fatores cardiometabólicos são atribuídos a cerca de 52% dos casos de insuficiência cardíaca, que incluem doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes, obesidade e tabagismo. (Tsao *et al.*, 2023) A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa e multifatorial, com várias etiologias subjacentes possíveis, mas sintomas comuns. As etiologias mais comuns são doença cardíaca isquêmica, hipertensão, doença valvar e cardíaca reumática, miocardiopatia dilatada idiopática, miocardiopatia chagásica, miocardiopatia induzida por quimioterapia e radioterapia e doença cardíaca congênita. (Savarese *et al.*, 2023)

A insuficiência cardíaca pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, atualizada recentemente, conforme o **Quadro 3**. (Bozkurt *et al.*, 2021)

Quadro 3 – Classificação da insuficiência cardíaca conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Denominação	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	≤ 40%
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida	41-49%
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	≥ 50%
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada	≤ 40% com um aumento de ≥ 10 pontos da inicial e uma segunda medição > 40%

Fonte: Bozkurt, 2021.

Em relação aos estágios de desenvolvimento e progressão, a insuficiência cardíaca pode ser classificada em quatro estágios, conforme o **Quadro 4**:

Quadro 4 – Estágios de desenvolvimento e progressão de insuficiência cardíaca

Estágio	Significado	Definição
A	Risco de insuficiência cardíaca	paciente sem sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca e sem alterações cardíacas estruturais ou biomarcadores elevados de doença cardíaca
B	Pré-insuficiência cardíaca	pacientes sem sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca, mas com evidência de um dos seguintes: doença cardíaca estrutural, função cardíaca anormal ou níveis elevados de peptídeo natriurético
C	Insuficiência cardíaca	pacientes com sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional
D	Insuficiência cardíaca avançada	pacientes com sintomas graves e/ou sinais de insuficiência cardíaca em repouso, hospitalizações recorrentes apesar da terapia guiada por diretrizes, refratários ou intolerantes ao tratamento guiado, necessitando de terapias avançadas como consideração para transplante, suporte circulatório mecânico ou cuidados paliativos

Fonte: Bozkurt, 2021.

Ainda, a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) é importante para caracterizar os sintomas e capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (Estágio C) ou avançada (Estágio D). O sistema de classificação da NYHA categoriza a insuficiência cardíaca em uma escala de I a IV, conforme o **Quadro 5**. (Bozkurt *et al.*, 2021)

Quadro 5 – Classes funcionais da classificação da *New York Heart Association* (NYHA)

Classe	Definição
I	sem limitação da atividade física
II	leve limitação da atividade física
III	limitação marcada da atividade física
IV	sintomas ocorrem mesmo em repouso

Fonte: Bozkurt, 2021.

Em pacientes com ICAD, um sistema clinicamente relevante e muito utilizado classifica os pacientes com base na presença ou ausência clínica de hipoperfusão (frio vs. quente, respectivamente) e da presença ou ausência de congestão sistêmica (úmido vs. seco, respectivamente), determinando a gravidade da doença e tendo valor prognóstico (**Figura 17**). No perfil A e L, ambos não têm evidência de congestão, porém o perfil L apresenta sinais de hipoperfusão e o A, não. No perfil B e C, ao contrário, ambos apresentam sinais de congestão, sendo que o perfil C apresenta sinais de hipoperfusão e o B, não. Pacientes com perfil clínico

A (quente e seco) apresentaram uma taxa de mortalidade em 6 meses inferiores ao perfil C (frio e úmido), com 11% vs 40%, respectivamente. (Joseph *et al.*, 2009; Nohria *et al.*, 2003)

Figura 17 - Perfis clínicos de pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada

		Evidence for Congestion?	
		No	Yes
Evidence for Low Perfusion?	No	Profile A "Warm & Dry"	Profile B "Warm & Wet"
	Yes	Profile L "Cold & Dry"	Profile C "Cold & Wet"

Fonte: Joseph, 2009.

As hospitalizações por insuficiência cardíaca representam 1 a 2% de todas as admissões hospitalares no mundo ocidental. Além disso, a insuficiência cardíaca é a causa mais frequente de hospitalização entre indivíduos com mais de 65 anos. Aproximadamente 30 a 40% desses pacientes têm histórico de hospitalização por ICAD, e 50% são readmitidos dentro de um ano após o diagnóstico inicial de insuficiência cardíaca. (Savarese *et al.*, 2023)

A mortalidade permanece alta, com taxas de 15 a 30% em um ano e de até 75% em cinco anos em populações específicas, sem grandes diferenças entre os pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ou reduzida. (Savarese *et al.*, 2023) Nas últimas décadas, o prognóstico da insuficiência cardíaca melhorou ligeiramente, com a redução na mortalidade sendo atribuída principalmente à implementação de abordagens baseadas em evidências para tratar ICFER e à implementação de tratamento com bloqueadores neuro-hormonais, revascularização coronariana, desfibriladores cardioversores implantáveis e terapias de ressincronização cardíaca. A terapia guiada por diretrizes para ICFER (terapia quádrupla com antagonistas da neprilisina e receptores da angiotensina, beta bloqueadores, antagonistas dos receptores de mineralocorticoides e inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2) reduz o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por ICAD em até 62%. (Tsao *et al.*, 2023)

2.6 CONGESTÃO RESIDUAL E READMISSÃO DE PACIENTES COM ICAD

A principal razão para reinternação por ICAD é o aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (congestão cardiopulmonar), que leva a uma maior ativação neuro-hormonal, isquemia subendocárdica e regurgitação mitral e/ou tricúspide progressiva devido à alteração da geometria ventricular. Além disso, as altas pressões atriais direitas levam a edema miocárdico acompanhado por uma função diastólica e contratilidade diminuídas. (Gheorghiade *et al.*, 2005)

Os pacientes com ICAD geralmente apresentam sobrecarga de volume, sendo a remoção de fluidos um dos principais manejos para aliviar os sintomas da insuficiência cardíaca. Nesses pacientes, a diureticoterapia com diurético de alça deve ser prontamente iniciada, pois a intervenção precoce se associa a melhores desfechos. Ao reduzir o volume intravascular, a diurese diminui a PVC e a POAP, o que reduz o edema pulmonar e muitas vezes resulta em aumento do volume de ejeção e débito cardíaco. Outros benefícios incluem reduções na regurgitação tricúspide e mitral, conseqüentes de diminuições nos volumes de enchimento dos ventrículos direito e esquerdo. (Joseph *et al.*, 2009) Para pacientes que têm insuficiência cardíaca mais avançada ou que respondem pouco à terapia inicial de descongestão com diuréticos de alça, algumas estratégias podem ser adotadas, como aumento da dose e associação de diuréticos de outras classes, como tiazídicos, além de ultrafiltração para remoção de fluidos. Ainda, pode-se lançar mão de vasodilatadores que reduzem a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, melhorando o volume de ejeção e o débito cardíaco, sem aumentar arritmias. Os inotrópicos devem ser reservados para pacientes com insuficiência cardíaca avançada (disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo com dilatação ventricular com sintomas clínicos devido ao baixo débito cardíaco) ou pela falta de resposta à terapia diurética ou vasodilatadora. (Joseph *et al.*, 2009)

Mesmo que o manejo de descongestão seja o pilar do tratamento desses pacientes, cerca de 30% dos pacientes apresentam sinais de congestão na alta hospital (Ambrosy *et al.*, 2013; Coiro *et al.*, 2015; Rattarasarn; Yingchoncharoen; Assavapokee, 2022) A persistência de sinais de congestão após tratamento inicial aparentemente eficaz foi denominada "congestão residual" e está associada a um mau prognóstico. (Pérez Calvo *et al.*, 2019)

2.7 MANEJO DE FLUIDOS EM PACIENTES COM CONGESTÃO RESIDUAL

Pacientes com congestão residual apresentam maior risco de reinternação e mortalidade e alguns estudos utilizaram diferentes abordagens para sua identificação, já que não existe um padrão-ouro para seu diagnóstico. Goonewardena *et al.* avaliou a combinação da medida da VCI com dosagem de BNP (do inglês *Brain Natriuretic Peptide* – BNP) na alta para identificar pacientes com maior risco de readmissão por ICAD. Nesse estudo, pacientes que no dia da alta apresentavam elevação da transformação logarítmica do BNP, além de diâmetro máximo e mínimo da VCI elevados e índice de colapsibilidade da VCI atenuado apresentaram maior probabilidade de readmissão. (Goonewardena *et al.*, 2008) Neste estudo, os pacientes readmitidos apresentaram uma média de 7,2 litros de balanço hídrico negativo e melhora marcada nos sintomas durante a internação.

O estudo EVEREST utilizou um escore clínico para identificar pacientes com congestão residual no momento da alta. O escore EVEREST avalia a presença de dispneia, ortopneia, fadiga, crepitações na ausculta pulmonar, edema e distensão venosa jugular, sendo que cada item pode pontuar de 0 a 3, podendo totalizar 18 pontos (**Quadro 6**). No estudo, 15,3% apresentavam escore ≥ 3 , sendo que pacientes com pontuação elevada (3-9), quando comparado com pacientes sem alterações no escore (0), apresentaram elevada taxa de mortalidade (42,8% vs 9,1%, respectivamente) e readmissão (34,7% vs 26,2%, respectivamente). Porém, mesmo não apresentando alteração no escore, a taxa de reinternação era alta, de 26,2%. (Ambrosy *et al.*, 2013)

Quadro 6 – Sistema de pontuação do escore EVEREST

Sintomas/Sinais	0	1	2	3
Dispneia	nenhuma	rara	frequente	contínua
Ortopneia	nenhuma	rara	frequente	contínua
Fadiga	nenhuma	rara	frequente	contínua
Distensão de veia jugular (cmH ₂ O)	≤ 6	6-9	10-15	≥ 15
Creptantes pulmonares	nenhuma	bases	bases até < 50%	> 50%
Edema	ausente	leve	moderada	marcada

Fonte: Ambrosy, 2013.

Coiro *et al.* avaliaram congestão pulmonar residual na alta hospitalar através de ultrassonografia pulmonar como potencial preditor de desfechos. A presença de ≥ 30 linhas B na avaliação foi fortemente preditor do desfecho combinado de morte por todas as causas ou

re-hospitalização por ICAD com HR de 5,66 (IC 95% 1,74–18,39), juntamente com NYHA \geq III com HR de 6,6 (IC 95% 2,0–21,6). Nesse estudo, 30% dos pacientes ainda apresentavam \geq 30 linhas B na alta hospitalar, apesar da melhora clínica significativa (apenas 15% persistiam na classe funcional da NYHA \geq III). (Coiro *et al.*, 2015) Rattarasarn *et al.* também avaliaram o valor prognóstico da ultrassonografia pulmonar, sendo que 32,5% apresentavam \geq 12 linhas B na alta hospitalar, apresentando maior risco de readmissão em 6 meses por ICAD, com HR de 11,74 (1,30–106,16) na análise multivariada. (Rattarasarn; Yingchoncharoen; Assavapokee, 2022)

No estudo retrospectivo de Kobayashi *et al.*, congestão pulmonar residual no dia da alta foi avaliada por um escore radiográfico de tórax (pontuação de congestão variando de 0 a 18), além de outras variáveis como BNP, classe funcional NYHA e sinais vitais. Nesse estudo, 72% apresentavam escore $>$ 0,33 na alta, sendo que apenas o escore radiográfico e o BNP na alta hospitalar se associaram ao desfecho composto de re-hospitalização por ICAD ou morte por qualquer causa. (Kobayashi *et al.*, 2019)

Bouabdallaoui *et al.* avaliaram congestão residual na alta hospitalar em pacientes com ICAD utilizando do Doppler de veia porta. Neste estudo, 24,2% dos pacientes apresentavam índice de pulsatilidade $>$ 0,5 na alta hospitalar, se associando a maior mortalidade por todas as causas nesses pacientes. (Bouabdallaoui *et al.*, 2020)

Apenas um estudo avaliou congestão residual utilizando o escore VExUS em pacientes com insuficiência cardíaca e NT-proBNP acima de 500 pg/mL. (Torres-Arrese *et al.*, 2023) Neste estudo, apenas 16,3% dos pacientes apresentavam VExUS graus 2 e 3 na alta, sendo que estes pacientes não apresentaram maior reinternação em 90 dias. Apenas o doppler intrarrenal na alta se associou ao desfecho. Este estudo possui várias limitações, como ser de caráter exploratório, incluir poucos pacientes, não realizar cálculo amostral e, possivelmente, não apresentar poder necessário para o desfecho estudado.

Tendo em vista o potencial do escore VExUS de identificar de forma mais precisa a congestão venosa sistêmica, seu uso pode ser uma ferramenta útil para a avaliação da congestão residual em pacientes com insuficiência cardíaca. (Beaubien-Souligny *et al.*, 2020) Embora a congestão clínica possa se resolver rapidamente com o tratamento, a congestão subclínica pode persistir por mais tempo apesar da diurese agressiva. (Coiro *et al.*, 2015) Já que pacientes que são liberados com congestão residual têm maior probabilidade de precipitar sintomas de ICAD que exijam readmissão, mais estudos que avaliem o valor prognóstico da identificação de congestão residual com ferramentas adequadas se fazem necessário. (Goonewardena *et al.*, 2008)

3.1 ARTIGO ORIGINAL 1

Title of the article:

VExUS score in the management of patients with acute kidney injury in the intensive care unit:
AKIVEX study

Short running title:

VExUS score in the management of patients with acute kidney injury

Manuscript Category:

Original Article

Names and credentials of all authors, institutional affiliations of all authors

Marcos Frata Rihl, MD 1,2

José Augusto Santos Pellegrini, MD, PhD 2

Márcio Manozzo Boniatti, MD, PhD 1,2

1. Postgraduate Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
2. Department of Critical Care, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author (mailing address, telephone number, and e-mail address)

Marcos Frata Rihl

Ramiro Barcelos Street, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil - 90035-903

+ 55 51 33598000

marcosrihl@gmail.com

Este artigo foi publicado na revista *Journal of Ultrasound in Medicine* e está disponível em: <https://doi.org/10.1002/jum.16288>. O número da licença do *copyright* para a publicação nesta tese é 5811911036307, fornecido pelos editores *John Wiley and Sons* em 18 de junho de 2024.

ABSTRACT

Objectives: Venous congestion is a potential cause of acute kidney injury (AKI) and venous excess ultrasound (VExUS) score is a potentially useful tool in this scenario. The aim of this study is to verify whether the VExUS score can serve as a guide to decongestion in patients with severe AKI and whether the modification of the score can be associated with an increase in the number of renal replacement therapy (RRT)-free days in 28 days.

Methods: This quasi-experimental study was conducted in patients admitted to the intensive care unit who developed severe AKI. The intervention was to suggest to the attending physician the use of diuretic in patients with VExUS > 1. After 48 hours, a new VExUS assessment was performed. Primary outcome was RRT-free days at Day 28.

Results: Ninety patients were included. Patients with a VExUS score > 1 (n=36) at enrollment had a greater use of diuretics in the following 48 hours (75.0%, n=27) than patients with a VExUS ≤ 1 (n=54) at enrollment (38.9%, n=21), p = 0.001. Patients who reduced the VExUS score had a significantly greater number of RRT-free days at Day 28 (28.0; 8.0-28.0) when compared to those who did not reduce (15.0; 3.0-27.5), p = 0.012.

Conclusions: We found a higher diuretic use in patients with a higher VExUS score, and patients who reduced the VExUS in 48 hours had significantly more RRT-free days in 28 days.

KEY WORDS: acute kidney injury, venous excess ultrasound, VExUS score, diuretics, dialysis

INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) is one of the most common complications of critical illness. 1 The incidence of AKI ranges from 30 to 60% in critically ill patients, of which 10 to 20% require renal replacement therapy (RRT), with an associated mortality close to 50% in severe cases. 2–5 AKI is increasingly recognized as a heterogeneous syndrome not only with regard to exposure and pathophysiology but also regarding clinical presentation. 6 The identification of these clinical phenotypes with different pathophysiologies is essential to individualize treatment. 7 Recently, venous congestion has gained more prominence as a potential cause of AKI in the intensive care unit (ICU). 8 However, this concept is not new. Since 1931, animal models have demonstrated an association between increased renal venous pressure and reduced renal blood flow. 9 The elevation of central venous pressure (CVP) is directly transmitted to the renal veins, therefore increasing the renal interstitial hydrostatic pressure as the kidney is an encapsulated organ. 8 At first, a compensatory increase in renal lymphatic flow occurs, but the continued elevation of CVP progressively reduces venous and lymphatic outflow, resulting in a late-stage reduction of arterial inflow and the glomerular filtration rate (GFR), analogous to compartment syndrome. 8–12 Experimental and human studies have already shown that these changes are reversible when venous pressure returns to baseline. 13–16 Congestive nephropathy is a recent term for this potentially reversible subtype of renal dysfunction associated with declining renal venous outflow and progressively increasing renal interstitial pressure. 8

The assessment of renal venous congestion is a challenge to establish the diagnosis of congestive nephropathy because a gold standard is lacking. 8,17 Abnormal Doppler flow patterns secondary to increased right atrial pressure in abdominal organs have been associated with congestive organ damage, highlighting the importance of assessing splanchnic venous congestion. 18–21 More recently, a study verified an association between AKI and the venous excess ultrasound (VExUS) score, which incorporates the assessment of the diameter of the inferior vena cava (IVC), in addition to venous Doppler of the hepatic, portal and intrarenal veins, suggesting that this tool could potentially be useful in clinical practice. 22

The next step after identifying this clinical phenotype is to offer an individualized intervention. Therapies directed at relieving venous congestion in patients with acute decompensated heart failure may improve congestive organ damage by reversing organ venous flow alterations. 20,23,24 Bhardwaj et al. demonstrated that a reduction in the VExUS score significantly correlated with negative fluid balance and AKI resolution. 24 However, the ability

of the ultrasound-guided fluid management of venous congestion in critically ill patients with AKI to improve outcomes has not yet been evaluated. The aim of this study was to verify whether the VExUS score can serve as a guide to decongestion in patients with severe AKI in the ICU and whether the modification of the score can be associated with an increase in the number of RRT-free days in 28 days.

METHODS

Study Population

This quasi-experimental study was conducted in patients aged 18 or older from a consecutive sample of patients admitted to the ICU of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) in Brazil. HCPA is an academic tertiary hospital with approximately 30,000 hospitalizations per year. Patients were screened daily for eligibility during a one-year period from January 2021 to January 2022. Patients were considered eligible if their admission to the ICU was nonelective AND if they developed severe AKI defined either by a ≥ 2 -fold increase in serum creatinine within the prior 7 days or urine output < 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours as defined by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for AKI. 25 Patients with a life-threatening indication of RRT (defined as intractable hyperkalemia, acidosis, uremic symptoms) at enrollment, RRT before recruitment, known prehospitalization advanced chronic kidney disease (defined by an estimated GFR < 30 mL/min/1.73 m² or chronic RRT), a lack of commitment to provide RRT as part of the limitation of ongoing life support, use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), diagnosis of hepatic cirrhosis or other condition with portal hypertension or postrenal causes of AKI were excluded.

The study was approved by the institutional Review Board of HCPA (CAAE 54076121.1.1001.5327). Written informed consent was obtained from each patient or their legal representative prior to inclusion.

Study Protocol

After consent was obtained, patients underwent VExUS score evaluation up to 6 hours after enrollment. The intervention was to suggest to the attending physician the use of diuretic in patients with VExUS score > 1 at enrolment. There was no specific protocol for the type or dosage of diuretics to be used. After 48 hours, a new VExUS score assessment was performed and registered.

Ultrasound Assessment

All exams were performed by MFR or MMB, both with point of care ultrasound (POCUS) training. The investigators performing the ultrasound examination were instructed not to collect any patient information, including the commonly fluid overload variables used in the ICU that are specified later, to minimize the risk of bias. However, as the IVC can be

interpreted as a surrogate of the CVP, this assessment could not be blinded. As soon as the images were collected, another investigator not involved in their interpretation would assess those variables. During the second VExUS score assessment, the use of RRT could not be blinded if the catheter was visible or dialysis was in use.

Ultrasound assessment was performed bedside using a curvilinear abdominal probe. Patients were positioned in a dorsal decubitus position during the examination with the head of the bed at 0° to 30°.21,24 All Doppler findings were obtained during the end-expiratory phase of the patient's respiratory cycle, and all images were recorded. Expiratory pauses were performed when necessary to allow the better identification of each phase of venous pulsatility.

Initially, the diameter of the IVC was measured in its intrahepatic portion at 2 cm from the junction with the hepatic veins using a longitudinal view from a subxiphoid position.22 When the subxiphoid window was not appropriate, the probe was moved laterally to the right side of the body over the liver until an adequate view was achieved.22 The maximal diameter during the respiratory cycle was measured.22 If the IVC was nonplethoric (< 2 cm), the patient was classified as VExUS 0. If it was plethoric (diameter \geq 2 cm), hepatic vein (HV) Doppler and portal vein (PV) Doppler were then evaluated.

HV Doppler and PV Doppler were preferentially assessed with the probe in the mid- to posterior axillary position,26 but the subxiphoid position could be used.

HV was interrogated by pulsed wave Doppler, with the identification of A, S and D waves, and interpreted as follows:22

- Normal: $S > D$
- Mild abnormality: $S < D$
- Severe abnormality: S is reversed

PV was interrogated by pulsed wave Doppler, and the peak (V_{max}) and Nadir velocities (V_{min}) during the cardiac cycle were recorded. The PV pulsatility fraction was subsequently calculated with the formula $(V_{max} - V_{min})/V_{max}$ and interpreted as follows:22

- Normal: pulsatility fraction < 0,3
- Mild abnormality: pulsatility fraction 0,3 to < 0,5
- Severe abnormality: pulsatility fraction \geq 0.5

The VExUS A grading system score interpretation was used,22 as by Bhardwaj et al.:24

- VExUS 0: IVC < 2 cm
- VExUS 1: IVC \geq 2 cm and Doppler normal patterns
- VExUS 2: IVC \geq 2 cm and at least one Doppler mild abnormality
- VExUS 3: IVC \geq 2 cm and at least one Doppler severe abnormality

Doppler Waveform Interpretation

MFR and MMB independently assessed the recorded images blinded to any clinical data or outcomes. Any disagreements were adjudicated by a discussion between MFR and MMB.

Data and Outcome Collection

Demographic and baseline clinical data were collected, including age, sex, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3, COVID-19 diagnosis at enrollment (defined as positive SARS-CoV-2 by RT-PCR), sepsis diagnosis at enrollment (defined according to Sepsis-3)²⁷, need for invasive mechanical ventilation and vasopressors at enrollment and diuretic use from enrollment to 48 hours. We collected the following variables commonly used to assess fluid overload in the ICU: pedal edema, weight variation from ICU admission to enrollment, CVP at enrollment, fluid balance 24 hours before enrollment, cumulative fluid balance from ICU admission to enrollment and fluid overload percentage $\geq 10\%$.^{17,28} Pedal edema, CVP, weight and cumulative fluid balance were evaluated after the VExUS images were recorded. Fluid overload percentage was calculated using the following formula [(total fluid input from ICU admission to enrollment – total fluid output from ICU admission to enrollment)/admission body weight x 100].

The primary outcome was RRT-free days during the first 28 days, defined as the number of days alive and free from RRT. Patients discharged from the hospital before 28 days were considered alive and free from RRT at Day 28. Nonsurvivors at Day 28 were considered to have no RRT-free days.

Secondary outcomes were 28-day RRT use, KDIGO AKI staging improvement (i.e., reducing the KDIGO category), fluid balance from enrollment to 48 hours, ICU mortality, in-hospital mortality, length of ICU and hospital stay.

Data were collected using data extraction methods from manual and electronic health records. Outcomes were collected after the Doppler waveform interpretation and classification of the VExUS score of all patients.

Sample Size

As there were no previous studies that provided information on VExUS modification in patients with KDIGO ≥ 2 in the ICU for the outcome of RRT-free days, we performed an interim analysis of the first 20 enrolled patients which identified that patients who did not reduce the VExUS score had 16.5 ± 11.0 RRT-free days in 28 days and patients who reduced

the VExUS score had 22.0 ± 6.0 RRT-free days in 28 days. Considering a study power of 80% and an alpha error of 5%, the sample size based on this mean difference should be 84 patients.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as the mean \pm standard deviation or the median and interquartile range. Categorical variables are presented as frequencies and proportions. Differences between groups at baseline were analyzed using the t test or Wilcoxon-Mann-Whitney U test according to normality criteria. Fisher's exact test was applied to categorical variables. A multivariate model was constructed to identify variables independently associated with the primary outcome. For multivariate analysis, VExUS change in 48 hours was maintained as a variable of interest. Other variables defined a priori were variables plausibly associated with the primary outcome (sepsis, COVID-19, KDIGO AKI Staging at enrollment and SAPS 3). A Cox proportional hazards model was used to calculate hazard ratios (HRs) for cumulative use of RRT since enrollment. For this analysis, data from all patients were censored at the time of death or at Day 28. We also performed these analyses among the a priori defined strata of patients with VExUS > 1 . All analyses were performed using IBM SPSS Statistics, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Statistical significance was set at 0.05.

RESULTS

Of the 155 eligible patients, 90 were analyzed. The reasons for the exclusion of the 65 patients are shown in **Figure 1**.

The baseline characteristics of the patients are described in **Table 1**. The baseline characteristics did not differ between these groups, with the exception of the need for invasive mechanical ventilation, sepsis and the diagnosis of COVID-19 at enrollment.

Regarding the use of the VExUS score as a guide for decongestion, patients with a higher score of VExUS at enrollment received more loop diuretics in the following 48 hours [$n = 27$ (75.0%) in patients with VExUS 2-3; $n = 10$ (58.8%) in patients with VExUS 1; $n = 11$ (29.7%) in patients with VExUS 0; $p < 0,001$]. The furosemide dose used in this period also showed a significant difference, with 100.0 (5.0-200.0) mg in the VExUS score > 1 group and 0.0 (0.0-85.0) mg in the VExUS score ≤ 1 group ($p = 0.002$). No difference was found among VExUS scores ≤ 1 and > 1 at enrollment regarding the commonly used fluid overload variables in the ICU.

The outcomes are described in **Table 2**. Patients who reduced the VExUS score had a significantly greater number of RRT-free days at Day 28 (28.0; 8.0-28.0) when compared to those who did not reduce (15.0; 3.0-27.5), $p = 0.012$, including the a priori analysis of the subgroup of patients with VExUS > 1 .

A Sankey diagram (**Figure 2**) shows the flow of patients that varied the VExUS score with the intervention from enrollment to 48 hours and the proportion that used or not RRT regarding overall patients (A) and a scenario without patients with VExUS score of 0 at enrollment (B). Because patients with a VExUS score of 0 at enrollment could not reduce their score, we performed a post hoc analysis of the primary outcome without this group. In this analysis, the group that did not reduce the VExUS score still had fewer RRT-free days (13.5; 3.0-22.8) than the group that reduced the VExUS score (28.0; 8.0-28.0) ($p = 0.007$).

In the multivariate linear regression analysis, only SAPS 3 (β coefficient 0.136, Standardized β -0.235, p 0.030) and a reduction of the VExUS score (β coefficient 4.792, Standardized β 0.214, p 0.044) were associated with the primary outcome. In the Cox regression, a reduction of the VExUS score was independently associated with the cumulative use of RRT from enrollment up to Day 28 (adjusted HR 0.461; 0.224-0.948; $p = 0.035$) (**Figure 3**).

DISCUSSION

In this quasi-experimental study involving critically ill patients with severe AKI, we found a higher diuretic use in patients with a higher VExUS score. Furthermore, patients who reduced the score in 48 hours had more RRT-free days at Day 28 than patients who did not reduce the VExUS score.

Although venous congestion is emerging as a potential cause of AKI in critically ill patients, AKI management remains based on inflow pressure correction rather than outflow pressure evacuation.^{8,17,24} More recently, using the VExUS score, Bhardwaj et al. found that the reduction in venous congestion (i.e., reduction in the VExUS score) was associated with an improvement in renal function in an observational study.²⁴ In our study, in addition to reinforcing this association, the VExUS score possibly guided a greater use of diuretics for patients with venous congestion. Furthermore, the variables commonly used to identify patients with venous congestion, such as CVP, fluid balance, peripheral edema and weight gain, were not different between the groups with $VExUS \leq 1$ and > 1 , a similar finding evidenced by Bhardwaj et al.²⁴ These results reinforce the importance of evaluating the venous side of the circulation with a more accurate tool. The lack of accuracy of these variables used in the ICU may justify the controversial findings of fluid restriction studies in critically ill patients,²⁹⁻³¹ in which the intervention was used without the precise identification of phenotypes that may benefit more from volume restriction or even decongestion. Moreover, the prevalence of AKI due to venous congestion in critically ill patients is unknown, as no epidemiological study has ever reported this etiology.^{2,3,5,32} In our sample of patients with severe AKI in a general ICU, 40% had a VExUS score > 1 at enrollment.

Interestingly, we observed a higher prevalence of sepsis in the $VExUS \leq 1$ at enrollment group, which might indicate that sepsis may be the main cause of AKI in this group rather than congestive nephropathy. On the other hand, we found more patients on invasive mechanical ventilation in the group of patients with $VExUS > 1$ at enrollment. One possible explanation is that they may have both systemic and pulmonary congestion, which requires respiratory support. Additionally, mechanical ventilation using positive pressure might increase retrograde pressure transmission and raise the VExUS score.

Our study was conducted in critically ill patients from a general ICU, unlike the original VExUS study, in which noncritical cardiac surgery postoperative patients were included.^{22,26} In addition, previous studies included patients with a higher pretest probability of benefitting from diuretic therapy, such as patients with acute decompensated heart failure and cardiorenal

syndrome; in our sample, only 10% of patients had these characteristics.^{19,23,24,33} These data reinforce a wider use of the VExUS score, such as in critically ill individuals.

We did not include the assessment of intrarenal vein Doppler, similar to Argaiz et al. and Bhardwaj et al.^{23,24} Although the use of intrarenal venous Doppler has been studied in the assessment of renal congestion,^{26,34–36} and it is also one of the evaluations incorporated into the VExUS score,²² two studies demonstrated that the accuracy of intrarenal venous Doppler in predicting AKI in critically ill patients was limited.^{37,38} Additionally, alterations in PV correlate with intrarenal venous Doppler data, and the assessment of PV Doppler is easier and faster to obtain and can be integrated in a more realistic manner.^{23,26}

Our study had several limitations. First, this work describes a single-center study that included only a small number of patients, which limits the generalization of the results. Second, we did not include a control group. The VExUS score had been extensively discussed in our service, and we recognized that withholding this information from the attending physician would be challenging, as they were likely to perform the evaluation themselves and consider the use of diuretics based on the score. The absence of a control group in this quasi-experimental study limits our power to conclude that the use of the VExUS score to decide fluid management was responsible for the improvement in renal dysfunction. Third, although we suggested the use of diuretic in patients with VExUS score > 1 at enrollment, we did not provide a protocol for diuretic therapy. The final decision to use diuretic was made at the discretion of the attending physician, and we could not specify if he already had the intention to do so before the disclosure of the VExUS score. However, patients with a VExUS score > 1 used significantly more diuretics, even without differences in other variables commonly used to assess venous congestion (and also to consider decongestion), which indicates that fluid management was possibly based on the suggestion provided. Fourth, as only two investigators performed all VEXUS scans, it also limits generalizability.

In conclusion, we found a higher diuretic use in patients with a higher VExUS score, and patients who reduced the VExUS score in 48 hours had significantly more RRT-free days in 28 days when comparing with those who did not reduce the score. The impact of incorporating the VExUS score to guide fluid management in critically ill patients with AKI should be evaluated in future clinical trials.

LIST OF ABBREVIATION

AKI: acute kidney injury

CVP: central venous pressure

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

GFR: glomerular filtration rate

HR: hazard ratio

HV: hepatic vein

ICU: intensive care unit

IVC: inferior vena cava

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

POCUS: point of care ultrasound

PV: portal vein

RRT: renal replacement therapy

SAPS: simplified acute physiology score

VExUS: venous excess ultrasound

ACKNOWLEDGMENTS

None.

DECLARATIONS

Declaration of conflicting interests

The Authors declares that there is no conflict of interest

Research ethics and patient consent

The study was approved by the institutional Review Board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (39759720.1.1001.5327), in accordance with the ethical standards of the committee and with the Helsinki Declaration of 1975. Written informed consent was obtained from each patient or their legal representative prior to inclusion.

Availability of data and material

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

REFERENCES

1. Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 435–452.
2. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1411–1423.
3. Jiang L, Zhu Y, Luo X, et al. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care units in Beijing: the multi-center BAKIT study. *BMC Nephrol* 2019; 20: 468.
4. Srisawat N, Kulvichit W, Mahamitra N, et al. The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1729–1738.
5. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 420–428.
6. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* 2021; 47: 835–850.
7. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 217–230.
8. Husain-Syed F, Gröne H-J, Assmus B, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 183–203.
9. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931; 72: 49–61.
10. Ding X, Cheng Z, Qian Q. Intravenous Fluids and Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2017; 43: 163–172.
11. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 582–588.
12. Colbert GB, Szerlip HM. Euvolemia-A critical target in the management of acute kidney injury. *Semin Dial* 2019; 32: 30–34.
13. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1988; 1: 1033–1035.
14. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999; 47: 1000–1003.

15. Bradley SE, Bradley GP. The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function in man. *J Clin Invest* 1947; 26:1010–1022.
16. Blake WD, Wegria R. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol* 1949; 157: 1–13.
17. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 37–47.
18. Rola P, Miralles-Aguiar F, Argaiz E, et al. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. *Ultrasound J* 2021; 13: 32.
19. Argaiz ER, Koratala A, Reisinger N. Comprehensive Assessment of Fluid Status by Point-of-Care Ultrasonography. *Kidney360* 2021; 2: 1326–1338.
20. Argaiz ER. VExUS Nexus: Bedside Assessment of Venous Congestion. *Adv Chronic Kidney Dis* 2021; 28: 252–261.
21. Beaubien-Souligny W, Eljaiek R, Fortier A, et al. The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 1780–1787.
22. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J* 2020; 12: 16.
23. Argaiz ER, Rola P, Gamba G. Dynamic Changes in Portal Vein Flow during Decongestion in Patients with Heart Failure and Cardio-Renal Syndrome: A POCUS Case Series. *Cardiorenal Med* 2021; 11: 59–66.
24. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, et al. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24: 783–789.
25. Akiwg K. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 2: 1–138.
26. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, et al. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009961.
27. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810.
28. Claire-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol* 2016; 17: 109.

29. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46: 361–380.
30. Meyhoff TS, Møller MH, Hjortrup PB, et al. Lower vs Higher Fluid Volumes During Initial Management of Sepsis: A Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest* 2020; 157: 1478–1496.
31. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, et al. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. Epub ahead of print 17 June 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2202707.
32. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 1072–1083.
33. Samant S, Koratala A. Point-of-care Doppler ultrasound in the management of hyponatremia: Another string to nephrologists' Bow. *Clin Case Rep* 2021; 9: e04687.
34. Husain-Syed F, Birk H, Ronco C, et al. Doppler-Derived Renal Venous Stasis Index in the Prognosis of Right Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013584.
35. Tang WHW, Kitai T. Intrarenal Venous Flow: A Window Into the Congestive Kidney Failure Phenotype of Heart Failure? *JACC. Heart failure* 2016; 4: 683–686.
36. Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 674–682.
37. Wiersema R, Kaufmann T, van der Veen HN, et al. Diagnostic accuracy of arterial and venous renal Doppler assessment for acute kidney injury in critically ill patients: A prospective study. *J Crit Care* 2020; 59: 57–62.
38. Spiegel R, Teeter W, Sullivan S, et al. The use of venous Doppler to predict adverse kidney events in a general ICU cohort. *Crit Care* 2020; 24: 615.

TABLES

Table 1. Baseline characteristics of the overall population

	VExUS score ≤ 1 at enrollment (n=54)	VExUS score > 1 at enrollment (n=36)	p
	n (%) ^a	n (%) ^a	
Age (years) ^b	59.0 (46.0-67.3)	55.5 (41.0-65.8)	0.391
Male gender	29 (53.7)	19 (52.8)	1.000
BMI (kg/m ²) ^b	28.4 (24.0-35.8)	31.4 (25.6-34.1)	0.668
SAPS 3 ^b	65.5 (50.8-81.5)	64.0 (53.3-72.5)	0.463
COVID-19	17 (31.5)	19 (52.8)	0.043
Sepsis	35 (64.8)	13 (36.1)	0.007
ICU admission to enrollment ^b	2.5 (1.0-6.3)	2.0 (1.0-4.0)	0.238
Physiological support at enrollment			
Invasive mechanical ventilation	37 (68.5)	34 (94.4)	0.003
Vasopressor	37 (68.5)	23 (63.9)	0.648
Preexisting conditions			
Hypertension	20 (37.0)	20 (55.6)	0.083
Diabetes mellitus	15 (27.8)	14 (38.9)	0.269
Solid tumor	13 (24.1)	4 (11.1)	0.171
Hematological malignancy	9 (16.7)	3 (8.3)	0.349
Chronic heart failure	7 (13.0)	2 (5.6)	0.306
Chronic kidney disease	1 (1.9)	1 (2.8)	1.000
Source of admission			
Medical	41 (75.9)	31 (86.1)	
Surgical	13 (24.1)	5 (13.9)	
Commonly used fluid overload variables in the ICU			
Pedal edema at enrollment	7 (13)	2 (5.6)	0.306
Weight variation from ICU admission to enrollment (kg) ^b	0.0 (-1.1-2.6)	0.3 (-0.5-3.7)	0.404
Central venous pressure at enrollment (mmHg) ^c	13.1 \pm 4.3 ^d	14.1 \pm 4.4 ^e	0.357

	VExUS score ≤ 1 at enrollment (n=54)	VExUS score > 1 at enrollment (n=36)	p
	n (%) ^a	n (%) ^a	
Fluid balance 24 hours before enrollment (mL) ^c	1442.9 \pm 1277.0	1337.6 \pm 1602.6	0.730
Cumulative fluid balance from ICU admission to enrollment (mL) ^b	2538.0 (887.5-5578.8)	1913.0 (537.5-4300.3)	0.441
Fluid overload percentage $\geq 10\%$ at enrollment	9 (16.7)	4 (11.1)	0.551

BMI: body mass index, COVID-19: coronavirus disease, ICU: intensive care unit, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, VExUS: venous excess ultrasonography.

^aUnless otherwise stated.

^bValues are expressed as the median (interquartile range).

^cValues are expressed as the mean \pm standard deviation.

^dAvailable in 39 patients.

^eAvailable in 32 patients.

Table 2. Primary and secondary outcomes

	Did not reduce the VExUS score (n = 57) n (%) ^a	Reduced the VExUS score (n = 33) n (%) ^a	p
Primary outcome			
Overall population (n=90)			
RRT-free days at Day 28 ^b	15.0 (3.0-27.5)	28.0 (8.0-28.0)	0.012
Patients with VExUS > 1 (n=36)			
RRT-free days at Day 28 ^b	13.5 (3.3-22.8)	23.5 (8.0-28.0)	0.044
Secondary outcomes			
Overall population (n=90)			
28-day RRT use	33 (57.9)	11 (33.3)	0.030
KDIGO AKI Staging improvement	14 (24.6)	20 (60.6)	0.001
Fluid balance from enrollment to 48 hours (mL) ^c	1556.8 ± 1745.8	-835.8 ± 2112.1	< 0.001
ICU mortality	29 (50.9)	11 (33.3)	0.127
In-hospital mortality	33 (57.9)	11 (33.3)	0.030
Length of ICU stay (days) ^b	21.0 (11.0-35.0)	19,0 (12.0-32.5)	0.607
Length of hospital stay (days) ^b	35.0 (22.0-60.0)	35,0 (19.0-49.0)	0.628
Patients with VExUS > 1 (n=36)			
28-day RRT use	10/12 (83.3)	8/24 (33.3)	0.012
KDIGO AKI Staging improvement	2/12 (16.7)	14/24 (58.3)	0.032
Fluid balance from enrollment to 48 hours (mL) ^c	1806.3 ± 1239.1	-623.3 ± 2210.7	0.001
ICU mortality	6/12 (50.0)	9/24 (37.5)	0.499
In-hospital mortality	7/12 (58.3)	9/24 (37.5)	0.298
Length of ICU stay (days) ^b	24.5 (12.0-34.8)	17.5 (12.0-36.5)	0.712
Length of hospital stay (days) ^b	34.0 (16.0-46.0)	29.5 (18.3-49.8)	0.790

AKI: acute kidney injury, ICU: intensive care unit, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes, RRT: renal replacement therapy, VExUS: venous excess ultrasonography.

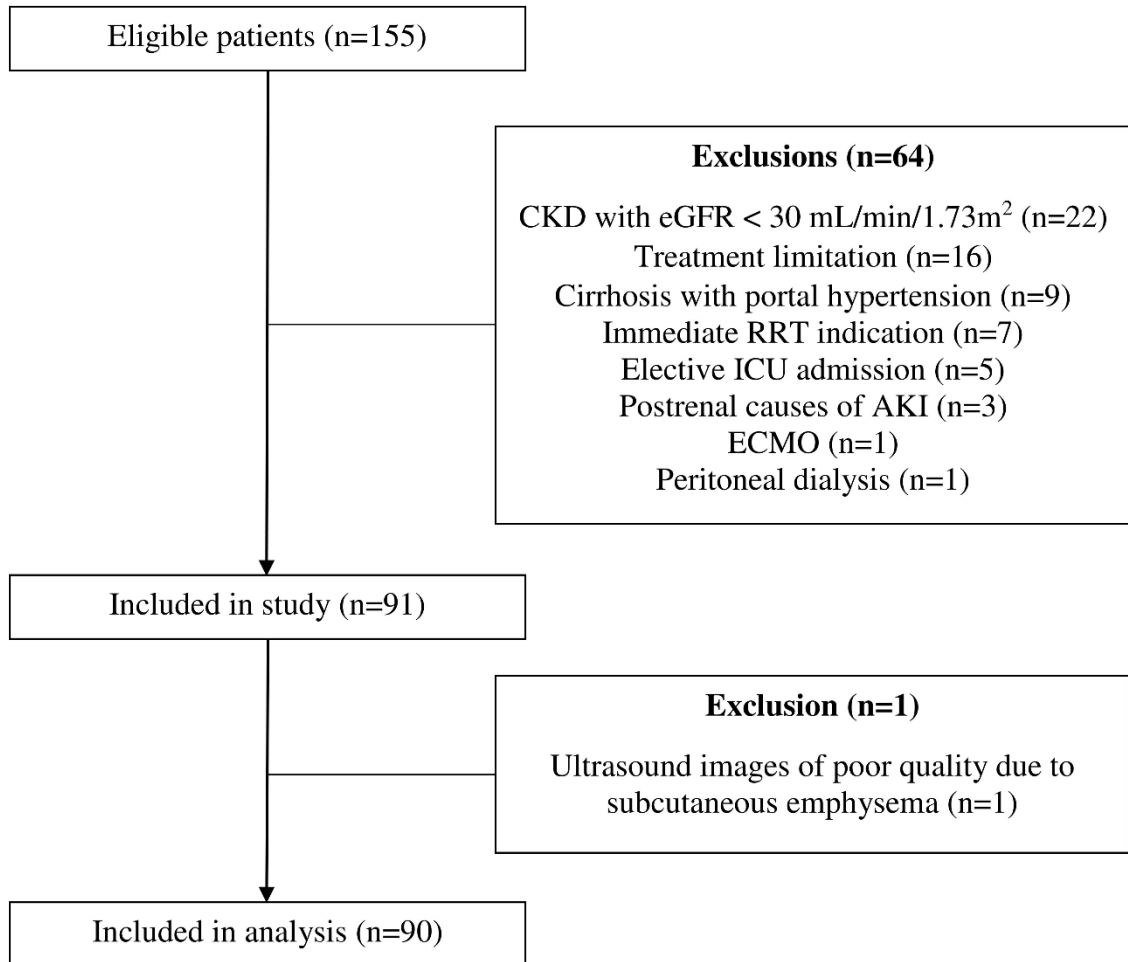
^aUnless otherwise stated.

^bValues are expressed as the median (interquartile range).

^cValues are expressed as the mean ± standard deviation.

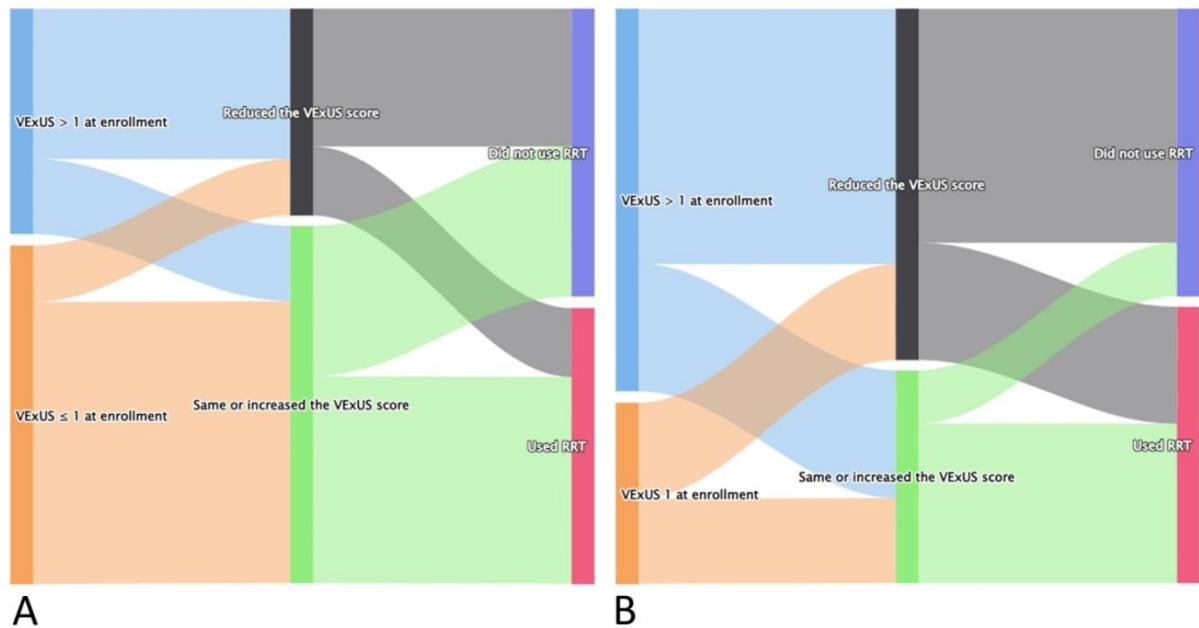
FIGURES

Figure 1. Flowchart of analyzed patients



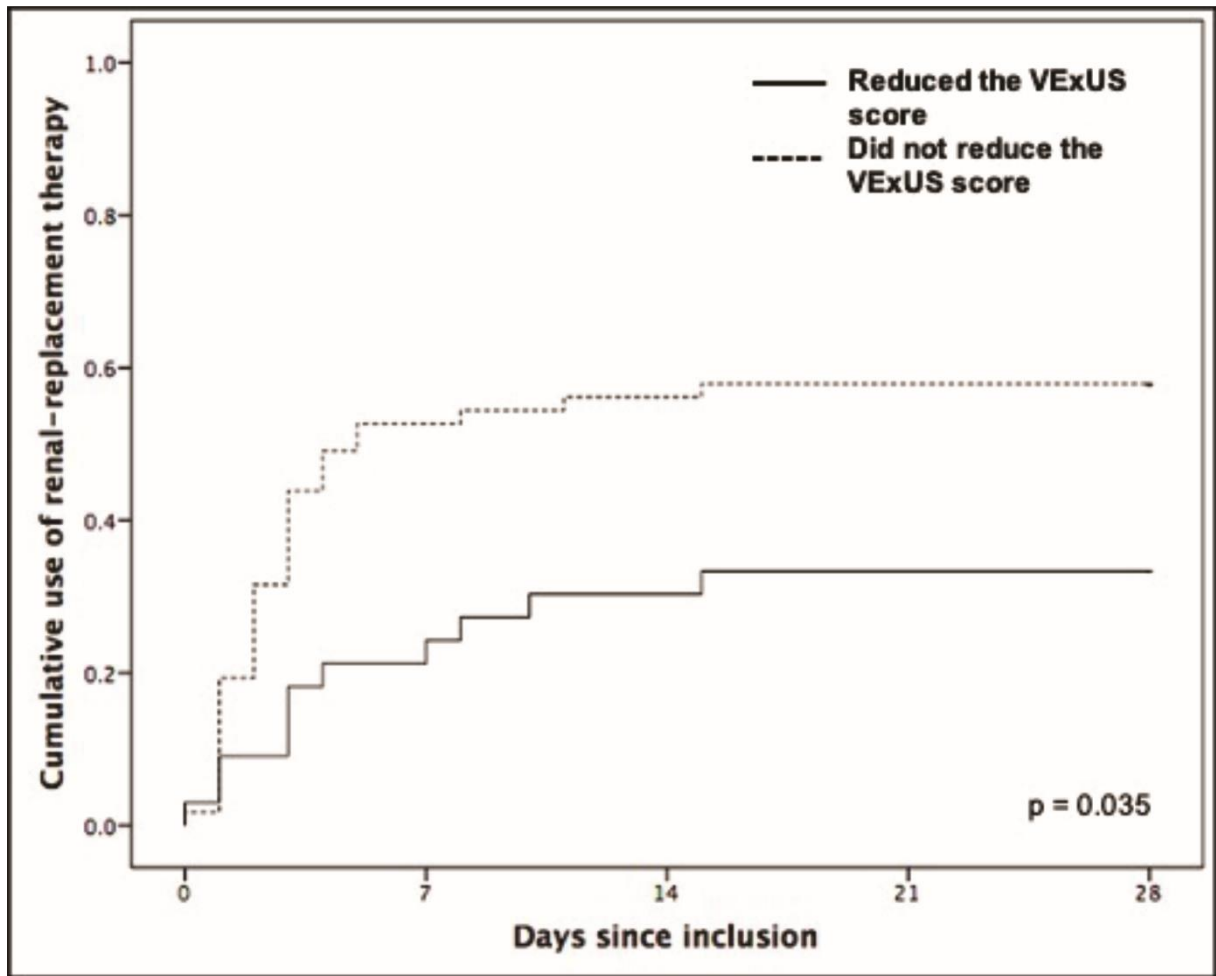
AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ICU, intensive care unit; RRT, renal replacement therapy.

Figure 2. Sankey diagram of (A) the overall patients (n = 90) and (B) a scenario without patients with VExUS score of 0 at enrollment (n = 53)



A Sankey diagram includes nodes and arcs. The size of each node and width of each arc represent the proportion of patients in scale. Focus on the arcs as they flow from left to right of each image. **A**, Following the blue node (patients with VExUS >1 at enrollment), we see that the majority of these patients (n = 24; 66%, upper blue arc) reduced the VExUS score. Following the orange node (patients with VExUS ≤1 at enrollment), the majority of these patients (n = 45; 83%, lower orange arc) did not reduce the VExUS score. A greater proportion of patients that reduced the VExUS score (n = 22; 66%, upper gray arc) did not use RRT and a higher proportion of patients that did not reduce the VExUS score (n = 33; 58%, lower green arc) required RRT. **B**, The majority of patients with VExUS 1 at enrollment (n = 9; 52%, upper orange arc) reduced the VExUS score and a higher proportion of patients that did not reduce the VExUS score (n = 15; 75%, lower green arc) used RRT.

Figure 3. Cumulative use of RRT from enrollment up to Day 28 in the overall population



3.2 ARTIGO ORIGINAL 2

Title of the article in Portuguese:

Escore VExUS na alta hospitalar como preditor de readmissão em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada: estudo de coorte

Title of the article in English:

VExUS score at discharge as a predictor of readmission in acute decompensated heart failure patients: a cohort study

Short running title:

VExUS score at discharge in heart failure patients

KEY WORDS in Portuguese: insuficiência cardíaca, escore VExUS, readmissão hospitalar, reospitalização

KEY WORDS in English: heart failure, VExUS score, readmission, rehospitalization

Word count: 4903

Este artigo foi publicado na revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia e está disponível em:
<https://doi.org/10.36660/abc.20230745>.

ABSTRACT

Background: Residual venous congestion is a major contributor to readmission of heart failure patients and venous excess ultrasound (VExUS) score is a potentially useful tool to evaluate systemic congestion.

Objectives: The aim of this study is to investigate the association between VExUS score before hospital discharge among patients with heart failure and the risk of readmission due to acute decompensated heart failure (ADHF) within 90 days after discharge.

Methods: This prospective cohort study enrolled adults with signs and symptoms of ADHF, left ventricular ejection fraction of 40% or below (HFrEF), New York Heart Association functional class II to IV symptoms and clinical evidence of venous congestion necessitating intravenous diuretics. Just prior to discharge, we conducted VExUS score evaluation. Primary outcome was a composite endpoint of readmission or emergency visits due to ADHF within 90 days following hospital discharge. Statistical significance was set at $p < 0.05$

Results: The cohort comprised 49 individuals, which 11 (22.4%) experienced the primary outcome. At discharge, 34.7% of participants had VExUS score 2 or 3. Patients with VExUS 2 and 3 had a higher proportion of the primary outcome when compared with patients with VExUS of 0 (35.3% vs 9%, $p=0.044$).

Conclusions: A significant proportion of HFrEF patients admitted for ADHF presented clinical and ultrasound signs of residual congestion at discharge. VExUS score of 2 or 3 at the time of hospital discharge were found to be at higher risk of readmissions or emergency visits due to ADHF after 90 days.

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a highly prevalent condition worldwide, affecting over 64 million people and accounting for a significant proportion of hospitalizations and readmissions (1,2). Unfortunately, up to 50% of patients are readmitted within six months after initial HF hospitalization (3), which can substantially affect their quality of life (4).

Congestion-related signs and symptoms are among the most common causes of hospitalization for heart failure and subsequent readmissions (5), highlighting the significance of unresolved congestion following acute decompensated heart failure (ADHF) as a major contributor to higher readmission rates (6). Consequently, managing clinical congestion has long been one of the primary goals of hospitalization (7). However, registry data reveals that around 40% of patients are discharged despite persistent symptoms of HF (8,9). Moreover, elevated cardiac filling pressures may exist without clinical congestion, underscoring the role of subclinical hemodynamic abnormalities in HF pathophysiology. This reinforces the need for a comprehensive volume status evaluation to optimize volume management in ADHF patients (10).

The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: The Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) score is a clinical tool used to assess congestion and guide decongestion therapy in patients with ADHF (10,11). However, current evidence suggests that traditional methods of assessing congestion, such as chest radiography and clinical assessment, may be limited in accuracy. Lung ultrasound (LUS) has emerged as a promising tool for assessing pulmonary congestion, with higher accuracy than traditional methods (12,13). In particular, the presence of B-lines on LUS has been shown to predict a higher risk of readmission or death in patients with HF (14). Another method of assessing systemic congestion is the venous excess ultrasonography (VExUS) score, which combines inferior vena cava (IVC) dilation and pulsed-wave Doppler of the hepatic, portal, and intrarenal veins (15). While the VExUS score has gained popularity in the evaluation of HF, its usefulness in guiding therapy or predicting outcomes remains uncertain. Therefore, this study aims to investigate the association between VExUS score before hospital discharge among patients with HFrEF and the risk of readmission or emergency visits due to ADHF within 90 days after discharge.

METHODS

Study Population

This prospective cohort study with convenience sampling enrolled individuals aged 18 years or older presenting with all of the following: signs and symptoms of acute decompensated heart failure (ADHF), left ventricular ejection fraction of 40% or below, New York Heart Association (NYHA) functional class II to IV symptoms and clinical evidence of venous congestion necessitating intravenous diuretics. Patients with hepatic cirrhosis, those on dialysis at discharge, individuals who declined participation and those with planned rehospitalization for elective procedures such as revascularization or arrhythmia ablation were excluded.

The study took place at two tertiary hospitals in southern Brazil during September 2021 and November 2022 and was approved by the Research Ethics Committees of both institutions (CAAE 49971121.3.0000.5327). Written informed consent was obtained from all the patients or their legal representative prior to inclusion.

Study Design

Patients received treatment from cardiologists and cardiology fellows who were not involved in the study, and researchers were notified upon discharge. Just prior to discharge, after consent acquisition, a single operator (PR) conducted ultrasound evaluations (VExUS score and LUS) and clinical examinations to assess the EVEREST score. The ultrasound findings were not disclosed to the attending physician and did not influence the patient's treatment plan.

Data and Outcome Collection

Baseline and discharge data were extracted from electronic medical records. We collected demographic data (age, sex), medical history (comorbidities, history of ADHF admission), NYHA class at admission, need for noninvasive ventilation, intravenous vasodilators and inotropes during hospitalization. Biochemical markers (hemoglobin, creatinine and sodium) and medications used at admission and prescribed at discharge were recorded, as well as blood pressure and heart rate at discharge. Last available echocardiography evaluation measures were also collected, including left ventricular ejection fraction and presence of right ventricular systolic dysfunction, defined as one of the following: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion < 16mm, DTI-derived tricuspid lateral annular systolic velocity wave (S') < 9.5cm/s or fractional area change < 35%.

The primary outcome was a composite endpoint of readmission or emergency visits due to ADHF (defined as admission for inpatient IV administration of diuretics to manage volume status) within 90 days following hospital discharge. Follow-up data were collected through a review of the patient's hospital records and a telephone interview. To avoid bias, patients who died during follow-up were also excluded, as death was a competing event for readmission.

EVEREST score

The EVEREST score was calculated as the sum of scores ranging from 0 to 3 assigned to six clinical parameters: dyspnea, orthopnea, fatigue, jugular venous pressure, rales and peripheral edema, resulting in a final score ranging from 0 (no congestion) to 18 (maximal clinical congestion). (10,11) Upon discharge, an EVEREST score of ≥ 2 was interpreted as indicative of clinical residual congestion.

Ultrasound assessment

Ultrasound assessment was performed using M-TURBO, Fujifilm Sonosite Inc. All patients were placed in a dorsal decubitus position with the head of the bed at 30°. Images obtained were recorded for subsequent evaluation.

VExUS score

VExUS score assessment was performed using a phased-array probe and all Doppler findings were obtained during the end-expiratory phase of the respiratory cycle. The diameter of the intrahepatic portion of the IVC was initially measured using a longitudinal view from a subxiphoid position, 2 cm from the junction with the hepatic vein (15). If an adequate view was not obtained, the probe was moved laterally to the right side of the body over the liver. The maximal diameter during the respiratory cycle was recorded, and patients with an IVC diameter less than 2 cm were classified as having VExUS 0. For patients with a plethoric IVC (diameter ≥ 2 cm), hepatic vein and portal vein Doppler were evaluated using pulsed-wave Doppler. Hepatic vein Doppler was interpreted as normal ($S > D$), mildly abnormal ($D > S$) or severely abnormal (S reverse) based on the A, S, and D waves identified using pulsed-wave Doppler. Portal vein Doppler was evaluated based on peak (V_{max}) and nadir velocities (V_{min}) during the cardiac cycle, and the pulsatility fraction was subsequently calculated ($[V_{max} - V_{min}] / V_{max}$) and interpreted as follows: normal (pulsatility fraction < 0.3), mildly abnormal (pulsatility fraction 0.3 to < 0.5) or severely abnormal (pulsatility fraction ≥ 0.5). The VExUS score interpretation used in this study did not include an assessment of intrarenal veins, similar

to the approach used by Bhardwaj et al. (16): 0 (IVC < 2 cm), 1 (IVC \geq 2 cm and Doppler normal patterns), 2 (IVC \geq 2 cm and at least one Doppler mild abnormality) or 3 (IVC \geq 2 cm and at least one Doppler severe abnormality).

LUS

LUS assessment was performed using a curvilinear probe with an 8-zone examination approach of 15 cm depth. Each lung was divided into four zones, and a zone was considered positive if ≥ 3 B-lines were identified (17). The number of positive lung zones was categorized into three groups: 0–1 positive zone, 2–3 positive zones and 4–8 positive zones.

LUS and VExUS score interpretation

PR and MMB independently assessed the recorded images. They were blinded to the clinical data and outcomes, and any disagreements were adjudicated through discussion.

Statistical analysis

Continuous variables are reported as mean \pm standard deviation or median with interquartile range according to data normality, while categorical variables are presented as frequencies and proportions. Normality of the data was tested using the Shapiro-Wilk test. Differences between groups at baseline were analyzed using the unpaired Student's t-test or Wilcoxon-Mann-Whitney U test, depending on normality assumptions. The chi-squared test was used to analyze categorical variables. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated for VExUS score 2 or 3 as a post hoc analysis. All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Study Sample Characteristics

We initially enrolled 58 patients, however 9 individuals were excluded. Two of them due to planned rehospitalization, specifically, one for atrial flutter ablation and another for coronary artery bypass graft surgery; one patient required dialysis at discharge, one declined to provide consentment and five participants died during follow-up period. The final cohort comprised 49 individuals, among whom 11 (22.4%) experienced the primary outcome.

The baseline characteristics of the study sample are described in Table 1. The study population predominantly consisted of male patients with a median age of 60 years. Nearly half of the patients had ischemic cardiomyopathy, 30% had a history of HF hospitalization during last year, 55% had associated right ventricular dysfunction, and two thirds were in NYHA functional class IV upon admission. Seventy percent of patients were receiving at least two from the four pillars of guideline-directed medical therapy for HFrEF at admission, which increased to 90% at discharge.

Patients who experienced the primary outcome exhibited a significantly higher proportion of digoxin and thiazide use at admission, along with more restricted heart rate control and lower plasma sodium concentrations. Upon discharge, they also showed higher plasma creatinine concentrations and continued to have lower plasma sodium levels. Furthermore, 45.5% of them (5 out of 11) were prescribed sequential nephron blockade, involving the administration of three classes of diuretics, in contrast to only 10.5% (4 out of 38) of individuals without the outcome, $p=0.08$.

EVEREST score, LUS and VExUS score at discharge and Primary Outcome

At discharge, the majority of patients (53.1%) had an EVEREST score ≥ 2 , 38.7% had at least two positive quadrants at LUS and approximately one-third had a VExUS score of 2 or 3. Table 2 presents EVEREST score, LUS, VExUS score and primary outcome.

While there was no difference in the EVEREST score and number of positive lung zones between patients with and without the primary outcome, participants with VExUS 2 and 3 had a significant higher proportion of the primary outcome (6 out of 17, 35.3%) when comparing with patients with VExUS score of 0 with the outcome (2 out of 22, 9%, $p=0.044$).

When each individual component of VExUS was assessed in isolation, only IVC $> 2\text{cm}$ showed a statistically significant difference, as it was present in 81.8% of those with the primary outcome (9 out of 11) and in 47.4% of those without the outcome (18 out of 38), $p=0.043$. The isolated assessment of the hepatic vein Doppler and the pulsatility of the portal vein showed no association with the primary outcome. However, among all participants with IVC $> 2\text{cm}$ (27 out of 49, 55.1%), only 33.3% experienced the outcome, and of these, 66.7% had at least one Doppler abnormality (VExUS 2 or 3). In contrast, among those with IVC $> 2\text{cm}$ but without any altered Doppler parameters (VExUS 1), 70% did not experience the outcome.

VExUS score 2 or 3 at discharge and Primary Outcome

In predicting HF-related readmission or emergency visits, the VExUS score of 2-3 exhibited a sensitivity of 54.5% and a specificity of 71%, yielding a positive predictive value of 35.3% and a negative predictive value of 84.4%.

DISCUSSION

We found that a significant number of patients hospitalized for ADHF exhibited a VExUS score of 2 or 3 at hospital discharge, which was associated with a higher risk of HF-related readmission or emergency department visits at 90 days.

While clinicians aim to achieve effective decongestion to improve discharge readiness in ADHF (18), there is limited consensus on the best method for evaluating it. In addition to the clinical assessment of congestion, the presence of B-lines on lung ultrasound at the time of discharge was associated with a greater risk of readmission (14,17,19–21). In our study, however, the EVEREST score was very similar between groups and lung congestion evaluated with LUS did not demonstrate correlation with the outcome. One potential explanation for this was the timing of the study during the SARS-Cov-2 pandemic, a condition associated with pneumonia, marked by ultrasound findings that may include B-lines (22). This situation could have potentially contributed to a reduced specificity of the method for accurately detecting congestion and may have interfered with the prediction of the outcome.

The VExUS score, a recently developed bedside tool, integrates Doppler analysis of venous flow. Its shallow learning curve, especially for those with POCUS experience, facilitates its integration into clinical practice. In our study, patients with a VExUS score of 2 or 3 had poorer outcomes than those with a VExUS score of 0. Determining whether an altered VExUS score reflects persistent splanchnic congestion, the severity of underlying cardiovascular disease, or both, is challenging as these factors may be intertwined. However, this could be seen as an advantage of the VExUS score. Portal vein pulsatility is more reflective of the presence of residual splanchnic congestion, which is important since abnormal volume redistribution from the splanchnic reservoir may contribute to decompensation (23,24). On the other hand, the IVC diameter and hepatic veins are more sensitive to cardiac conditions (25), and both factors may play a role in the prognosis of patients with ADHF. Our data has demonstrated that a VExUS score of 0, or, in other words, a non-plethoric IVC, signifies a group with a very low likelihood of readmission. While an IVC > 2cm was found to be significantly associated with the outcome, nearly half of the patients with this characteristic did not experience the outcome, highlighting the low specificity of this isolated parameter in this population. In contrast, a plethoric IVC with normal Doppler patterns (VExUS 1) or isolated Doppler alterations did not show a significant correlation with the outcome. These findings suggest that the integration of IVC measurements with the Doppler parameters in the VExUS score may enhance the accuracy of assessing residual systemic congestion.

Previous studies have demonstrated the prognostic value of splanchnic compartment ultrasound in evaluating patients with HF. IVC diameter at admission, at hospital discharge, or at follow-up showed an association with higher mortality and/or a higher risk of readmission (26–28). Portal vein pulsatility has also been associated with poor outcomes in recent studies (26,29). In the study by Bouabdallaoui et al. (29), although portal vein pulsatility was associated with worse outcomes, it did not improve EVEREST score discrimination. To date, only one study has evaluated the role of VExUS score in this scenario. Torres-Arrese et al. (25) found that the VExUS score at hospital discharge was not useful to predict readmission, while our study suggests that it can identify patients at higher risk. The difference between the two studies could be attributed to patient characteristics. Specifically, our study included 100% of patients with HFrEF, compared to only 13.5% in the Torres-Arrese study (26). Moreover, only 16.3% of patients had a VExUS score 2 or 3 at hospital discharge in the Torres-Arrese study (26), indicating either a lower severity of disease or more effective decongestive therapy, in contrast to 34.7% in our study. Another explanation for that difference could be the varied VExUS approach employed in studies. The aforementioned study utilized a more intricate and less sensitive approach, incorporating intrarenal Doppler and requiring one severe Doppler abnormality for VExUS 2 and two or more severe Doppler patterns for VExUS 3 classification.

Our study has several limitations. First, we utilized a convenience sampling method, which relied on discharge announcements made by the attending medical team for inclusion. This approach may have led to losses and contributed to the relatively small size of our final sample, potentially affecting the generalizability of our findings. Second, due to the limited sample size, we were unable to conduct logistic regression analysis, which restricts the interpretation of our results. Third, our study focused on a specific population with ejection fraction $\leq 40\%$, and the results may not be applicable to patients with preserved ejection fraction. Furthermore, the presence of an elevated EVEREST score, indicating residual clinical congestion, along with lower sodium levels, higher creatinine values and a more frequent use of diuretic triple therapy hints at the possibility that patients with outcome experienced greater challenges in achieving decongestion or had refractory congestion. It also suggests that their physicians may have been aware of these factors at the time of discharge. Finally, while VExUS can serve as an useful tool for detecting residual congestion and assessing the risk of future decompensation, it remains uncertain whether it represents a modifiable factor or merely an indicator of disease severity and outcomes. In contrast, our study was the first to investigate VExUS as a prognostic tool in the discharge of HFrEF patients and one of the pioneering efforts

to assess this technique in HF patients, addressing a need in the field. Although this approach has been incorporated into clinical practice, it still lacks robust scientific evidence.

CONCLUSIONS

Our study revealed that a significant proportion of patients admitted for ADHF had a VExUS score of 2 or 3 at the time of hospital discharge. Such patients were found to be at higher risk of readmissions or emergency visits due to ADHF after 90 days. Our study serves as a hypothesis generator, introducing the VExUS score as an additional potential tool in the challenging multimodal assessment of residual congestion and the risk of HF-readmission or emergency department visits upon discharge in patients with HFrEF . Additional research is needed to investigate the potential of the VExUS score as a target for guiding decongestion therapy and improving the outcomes of patients with ADHF.

REFERENCES

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1342–56.
2. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Dec 29;28(15):1682–90.
3. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*. 2017 Jul;13(3):417–26.
4. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Apr;12(4):220–9.
5. Gheorghiade 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 Dec;119(12 Suppl 1):S3–10.
6. Costanzo MR, Jessup M. Treatment of congestion in heart failure with diuretics and extracorporeal therapies: effects on symptoms, renal function, and prognosis. *Heart Fail Rev*. 2012 Mar;17(2):313–24.
7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391–479.
8. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005 Feb;149(2):209–16.
9. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Demographics, Clinical Characteristics, and Outcomes of Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure: Observations From the IMPACT-HF Registry. *J Card Fail*. 2005 Apr 1;11(3):200–5.
10. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening

signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):835–43.

11. 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 Apr;6(4):273–85.

12. Glöckner E, Christ M, Geier F, Otte P, Thiem U, Neubauer S, et al. Accuracy of Point-of-Care B-Line Lung Ultrasound in Comparison to NT-ProBNP for Screening Acute Heart Failure. *Ultrasound Int Open*. 2016 Sep;2(3):E90–2.

13. Martindale JL, Noble VE, Liteplo A. Diagnosing pulmonary edema: lung ultrasound versus chest radiography. *Eur J Emerg Med*. 2013 Oct;20(5):356–60.

14. Wang Y, Shi D, Liu F, Xu P, Ma M. Prognostic Value of Lung Ultrasound for Clinical Outcomes in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;116(3):383-92.

15. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J*. 2020 Apr 9;12(1):16.

16. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, Raju S, Bhat RS, Jayakumar A, et al. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Sep;24(9):783–9.

17. Cohen A, Li T, Maybaum S, Fridman D, Gordon M, Shi D, et al. Pulmonary Congestion on Lung Ultrasound Predicts Increased Risk of 30-Day Readmission in Heart Failure Patients. *J Ultrasound Med*. 2023 Aug;42(8):1809–18.

18. 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 Jul 14;37(27):2129–200.

19. 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 Apr 14;37(15):1244–51.

20. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Sep 4;13:40.
21. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015 Nov;17(11):1172–81.
22. Blazic I, Cogliati C, Flor N, Frija G, Kawooya M, Umbrello M, et al. The use of lung ultrasound in COVID-19. *ERJ Open Res* [Internet]. 2023 Jan;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00196-2022>
23. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 Aug 17;6(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006817>
24. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail*. 2011 Sep;4(5):669–75.
25. Via G, Tavazzi G, Price S. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. *Intensive Care Med*. 2016 Jul;42(7):1164–7.
26. Torres-Arrese M, Mata-Martínez A, Luordo-Tedesco D, García-Casasola G, Alonso-González R, Montero-Hernández E, et al. Usefulness of Systemic Venous Ultrasound Protocols in the Prognosis of Heart Failure Patients: Results from a Prospective Multicentric Study. *J Clin Med Res* [Internet]. 2023 Feb 6;12(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12041281>
27. Cubo-Romano P, Torres-Macho J, Soni NJ, Reyes LF, RodríguezAlmodóvar A, Fernández-Alonso JM, et al. Admission Inferior Vena Cava Measurements are Associated with Mortality After Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure. *J Hosp Med*. 2016;11(11):778-84.doi: 10.1002/jhm.2620.
28. Khandwalla RM, Birkeland KT, Zimmer R, Henry TD, Nazarian R, Sudan M, et al. Usefulness of Serial Measurements of Inferior Vena Cava Diameter by Vscan™ to Identify Patients With Heart Failure at High Risk of Hospitalization. *Am J Cardiol*. 2017 May 15;119(10):1631–6.
29. Bouabdallaoui N, Beaubien-Souligny W, Oussaïd E, Henri C, Racine N, Denault AY, et al. Assessing Splanchnic Compartment Using Portal Venous Doppler and Impact of Adding It to the EVEREST Score for Risk Assessment in Heart Failure. *CJC Open*. 2020 Sep;2(5):311–20.

LIST OF ABBREVIATION

ADHF: acute decompensated heart failure

EVEREST: Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: The Outcome Study with Tolvaptan

HF: heart failure

HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction

IVC: inferior vena cava

LUS: lung ultrasound

NYHA: New York Heart Association

VExUS: venous excess ultrasonography

DECLARATIONS

Conflict of Interest

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Author Contributions

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Rinaldi PM, Rihl MF and Boniatti MM. The first draft of the manuscript was written by Rinaldi PM, Rihl MF and Boniatti MM and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript

TABLES**Table 1.** Baseline characteristics of the study population

Variables	All patients (n=49)	Without primary outcome (n=38)	With primary outcome (n=11)	p
	n (%)*	n (%)*	n (%)*	
Age, years†	59.5 (47.3 - 69.0)	56.0 (46.5 - 70.0)	64.0 (57.0 - 69.0)	0.259
Male gender	35 (71.4)	25 (65.8)	10 (90.9)	0.104
Preexisting conditions				
Hypertension	32 (65.3)	23 (60.5)	9 (81.8)	0.191
Diabetes	15 (30.6)	10 (26.3)	5 (45.5)	0.225
Ischemic Cardiomyopathy	21 (42.9)	16 (42.1)	5 (45.5)	0.843
Atrial Fibrillation	14 (28.6)	12 (31.6)	2 (18.2)	0.386
CKD	4 (8.2)	2 (5.3)	2 (18.2)	0.168
COPD	7 (14.3)	6 (15.8)	1 (9.1)	0.576
Admission for ADHF in the last 12 months	16 (32.7)	10 (26.3)	6 (54.5)	0.079
NYHA Functional Classification				0.439
II	5 (10.2)	3 (7.9)	2 (18.2)	
III	15 (30.6)	13 (34.2)	2 (18.2)	
IV	29 (59.2)	22 (57.9)	7 (63.6)	
Baseline Medications				
Beta blocker	36 (73.5)	26 (68.4)	10 (90.9)	0.137
ACE inhibitor/ARB	36 (73.5)	27 (71.1)	9 (81.8)	0.476
Mineralocorticoid Antagonist	22 (44.9)	15 (39.5)	7 (63.6)	0.156
ARNi	3 (6.1)	3 (7.9)	-	0.336
Nitrate	8 (16.3)	6 (15.2)	2 (18.2)	0.850
SGLT2 inhibitor	4 (8.2)	4 (10.5)	-	0.261
Digitalis	9 (18.4)	4 (10.5)	5 (45.5)	0.008
Loop diuretic	37 (75.5)	28 (73.7)	9 (81.8)	0.581
Thiazide	2 (4.1)	-	2 (18.2)	0.047
Laboratory data at baseline				
Hemoglobin (g/dL)‡	13.4 ± 2.0	13.6 ± 2.0	12.8 ± 2.1	0.291
Creatinine (mg/dL)†	1.2 (0.9-1.4)	1.1 (0.9-1.3)	1.3 (1.1-1.6)	0.122
Sodium (mmol/L)†	139.0 (136.0-141.0)	140.0 (136.8-142.0)	136.0 (132.0-139.0)	0.018
Ejection Fraction‡	24.2 ± 6.4	24.3 ± 6.2	24.0 ± 7.0	0.896
Right ventricular dysfunction	27 (55.1)	21 (55.3)	6 (54.5)	0.966
Noninvasive ventilation	6 (12.2)	6 (15.8)	-	0.159
Intravenous vasodilator	15 (30.6)	11 (28.9)	4 (36.4)	0.638
Inotrope use	5 (10.2)	3 (7.9)	2 (18.2)	0.321
Hospital LOS (days)†	15.0 (9.0-21.0)	14.5 (8.8-21.0)	15.0 (10.0-18.0)	0.548
Discharge medications				
Beta blocker	47 (95.9)	37 (97.4)	10 (90.9)	0.340
ACE inhibitor/ARB	34 (69.4)	28 (73.7)	6 (54.5)	0.225
Mineralocorticoid Antagonist	39 (79.6)	28 (73.7)	11 (100.0)	0.057
ARNi	7 (14.3)	5 (13.2)	2 (18.2)	0.675
Nitrate	13 (26.5)	10 (26.3)	3 (27.3)	0.950
SGLT2 inhibitor	10 (20.4)	8 (21.1)	2 (18.2)	0.835

Variables	All patients (n=49)	Without primary outcome (n=38)	With primary outcome (n=11)	p
	n (%)*	n (%)*	n (%)*	
Digitalis	19 (38.8)	15 (39.5)	4 (36.4)	0.852
Loop diuretic	46 (93.9)	35 (92.1)	11 (100.0)	0.336
Thiazide	10 (20.4)	5 (13.2)	5 (45.5)	0.019
Vital signs at discharge				
Systolic blood pressure†	109.0 (94.5-119.0)	109.5 (94.8-118.5)	105.0 (93.0-120.0)	0.914
Heart rate‡	72.4 ± 12.9	74.1 ± 13.6	66.5 ± 8.0	0.027
Laboratory findings at discharge				
Creatinine (mg/dL)†	1.1 (1.0-1.6)	1.1 (1.0 - 1.3)	1.6 (1.1-2.1)	0.028
Sodium (mmol/L)†	138.0 (134.0-139.0)	138.0 (135.8-139.0)	134.0 (133.0-138.0)	0.047

ACE: angiotensin-converting enzyme, ADHF: acute decompensated heart failure, ARB: angiotensin II receptor blocker, ARNi: angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, CKD: chronic kidney disease, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, LOS: length of stay, NYHA: New York Heart Association, SGLT2: sodium-glucose co-transporter-2.

*Unless otherwise stated.

†Values are expressed as the median (interquartile range).

‡Values are expressed as the mean ± standard deviation.

Table 2. EVEREST score, LUS and VExUS score and primary outcome

Variable	All patients (n=49)	Without primary outcome (n=38)	With primary outcome (n=11)	p
	n (%)*	n (%)*	n (%)*	
EVEREST score†	2.0 (1.0 - 3.0)	1.5 (1.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	0.759
EVEREST score \geq 2	26 (53.1)	19 (50.0)	7 (63.6)	0.425
Number of positive quadrants on the LUS				0.692
0-1	30 (61.2)	24 (63.2)	6 (54.5)	
2-3	13 (26.5)	9 (23.7)	4 (36.4)	
4-8	6 (12.2)	5 (13.2)	1 (9.1)	
VExUS score				
0	22 (44.9)	20 (52.6)	2 (18.2)	
1	10 (20.4)	7 (18.4)	3 (27.3)	0.131‡
2 or 3	17 (34.7)	11 (28.9)	6 (54.5)	0.044‡

EVEREST: Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: The Outcome Study with Tolvaptan, LUS:

Lung ultrasound, VExUS: venous excess ultrasonography.

*Unless otherwise stated.

†Values are expressed as the median (interquartile range).

‡Using VExUS score 0 as reference.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O escore VExUS é uma ferramenta inovadora que integra de forma sequencial o uso de ultrassonografia e Doppler em uma pontuação semiquantitativa que reflete a gravidade da congestão venosa. Como toda avaliação diagnóstica, ele também possui limitações, mas por avaliar múltiplos pontos do sistema venoso, tem um maior potencial preditivo de congestão sistêmica do que qualquer avaliação individual e isolada. Mesmo assim, há de se destacar que a integração do VExUS juntamente com dados clínicos, laboratoriais e com outros parâmetros de congestão sistêmica, como ultrassonografia pulmonar e ecocardiograma, especialmente no doente crítico, pode acrescentar informações importantes do estado hemodinâmico do paciente, auxiliando nas decisões de não administrar mais fluidos ou, ainda, na remoção de fluidos com diuréticos ou ultrafiltração, permitindo um manejo individualizado.

Tendo em vista o potencial do escore VExUS de identificar de forma mais precisa a congestão venosa sistêmica, o seu uso é aplicável tanto para o manejo de fluidos em pacientes com LRA quanto como preditor de readmissão por ICAD em pacientes com ICFER. Com o uso do escore VExUS em pacientes com LRA grave na UTI, se verificou um maior uso de diuréticos em pacientes com um escore VExUS mais elevado, sendo que os pacientes que reduziram o escore VExUS em 48 horas tiveram significativamente mais dias livres de TRS em 28 dias. Em pacientes com ICFER, o escore VExUS auxiliou na identificação de congestão residual, e os pacientes com escore VExUS elevado na alta hospitalar apresentaram maior risco de readmissão ou visita à emergência em 90 dias.

Essas novas evidências utilizando o escore VExUS, mesmo que promissoras, podem ser consideradas geradoras de hipótese pelo desenho dos estudos. Não é definitivo o entendimento de que o uso de diureticoterapia em pacientes com LRA para melhorar as alterações do fluxo venoso resulta em melhores desfechos para o paciente ou se existe causalidade reversa pela melhora clínica já esperada do paciente. Também, é difícil determinar se o escore VExUS alterado na alta hospitalar reflete congestão esplâncnica persistente ou apenas gravidade da doença cardiovascular subjacente. Ainda, ensaios clínicos são necessários para avaliar se é possível modificar o escore VExUS na alta hospitalar e se essa modificação melhora os desfechos. Portanto, estudos futuros são necessários utilizando o escore VExUS tanto como guia de manejo de fluido em pacientes críticos com LRA quanto para a identificação e manejo de congestão residual na alta hospitalar em pacientes com ICFER.

REFERÊNCIAS

- ABD ELHAFEEZ, S. *et al.* Risk, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients admitted to intensive care units in Egypt. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 17163, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-17264-7>.
- AGRICOLA, E. *et al.* “Ultrasound comet-tail images”: a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. **Chest**, v. 127, n. 5, p. 1690–1695, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.5.1690>.
- AMBROSY, A. P. *et al.* Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. **European heart journal**, v. 34, n. 11, p. 835–843, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs444>.
- ANDREI, S. *et al.* Prevalence of systemic venous congestion assessed by venous excess ultrasound grading system (VExUS) and association with acute kidney injury in a general ICU cohort: a prospective multicentric study. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 27, n. 1, p. 224, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-023-04524-4>.
- ANDRIKOS, E. *et al.* Epidemiology of acute renal failure in ICUs: a multi-center prospective study. **Blood purification**, v. 28, n. 3, p. 239–244, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000231986>.
- ARGAIZ, E. R. VExUS nexus: bedside assessment of venous congestion. **Advances in chronic kidney disease**, v. 28, n. 3, p. 252–261, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2021.03.004>.
- ARGAIZ, E. R.; KORATALA, A.; REISINGER, N. Comprehensive assessment of fluid status by point-of-care ultrasonography. **Kidney360**, v. 2, n. 8, p. 1326–1338, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34067/KID.0006482020>.
- ARGAIZ, E. R.; ROLA, P.; GAMBA, G. dynamic changes in portal vein flow during decongestion in patients with heart failure and cardio-renal syndrome: a POCUS case series. **Cardiorenal medicine**, v. 11, n. 1, p. 59–66, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000511714>.
- BAILEY, B. A.; DAVIS, S.; WITHERSPOON, B. Assessment of volume status using ultrasonography. **The Nursing clinics of North America**, v. 52, n. 2, p. 269–279, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnur.2017.01.004>.
- BANJADE, P. *et al.* Systemic venous congestion reviewed. **Cureus**, v. 15, n. 8, p. e43716, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.43716>.
- BAYRAKÇI, N. *et al.* The role of RIFLE, AKIN and KDIGO criteria in determining the relationship between acute kidney injury and mortality in intensive care patients. **Namık Kemal Tıp Dergisi**, v. 10, n. 1, p. 37–42, 2022. Disponível em: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_51123/nkmj-10-37-En.pdf.

BEAUBIEN-SOULIGNY, W. *et al.* Alterations in portal vein flow and intrarenal venous flow are associated with acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 19, p. e009961, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.009961>.

BEAUBIEN-SOULIGNY, W. *et al.* Extracardiac signs of fluid overload in the critically ill cardiac patient: a focused evaluation using bedside ultrasound. **The Canadian journal of cardiology**, v. 33, n. 1, p. 88–100, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.08.012>.

BEAUBIEN-SOULIGNY, W. *et al.* Prospective study of ultrasound markers of organ congestion in critically ill patients with acute kidney injury. **Kidney international reports**, v. 9, n. 3, p. 694–702, 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2023.12.018>.

BEAUBIEN-SOULIGNY, W. *et al.* Quantifying systemic congestion with point-of-care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. **The ultrasound journal**, v. 12, n. 1, p. 16, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13089-020-00163-w>.

BEIGEL, R. *et al.* Noninvasive evaluation of right atrial pressure. **Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 26, n. 9, p. 1033–1042, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.004>.

BELLOMO, R. *et al.* Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 8, n. 4, p. R204–12, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/cc2872>.

BHARDWAJ, V. *et al.* Combination of inferior vena cava diameter, hepatic venous flow, and portal vein pulsatility index: venous excess ultrasound score (VExUS score) in predicting acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome: a prospective cohort study. **Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, v. 24, n. 9, p. 783–789, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23570>.

BLAKE, W. D.; WEGRIA, R. Effect of increased renal venous pressure on renal function. **The American journal of physiology**, v. 157, n. 1, p. 1–13, 1949. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1949.157.1.1>.

BOUCHARD, J. *et al.* A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 10, n. 8, p. 1324–1331, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04360514>.

BOVE, T. *et al.* Intermittent furosemide administration in patients with or at risk for acute kidney injury: Meta-analysis of randomized trials. **PloS one**, v. 13, n. 4, p. e0196088, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196088>.

BOZKURT, B. *et al.* Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure: endorsed by the Canadian heart failure society, heart failure association of India, cardiac society of Australia and New Zealand, and Chinese heart failure association.

European journal of heart failure, v. 23, n. 3, p. 352–380, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2115>.

BRADLEY, S. E.; BRADLEY, G. P. The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function in man. **The Journal of clinical investigation**, v. 26, n. 5, p. 1010–1022, 1947. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI101867>.

BROCCARD, A. F. Cardiopulmonary interactions and volume status assessment. **Journal of clinical monitoring and computing**, v. 26, n. 5, p. 383–391, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-012-9387-4>.

CARRICART, M. *et al.* Incidence and significance of abnormal hepatic venous Doppler flow velocities before cardiac surgery. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 19, n. 6, p. 751–758, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2004.11.052>.

CHAHAL, R. S. *et al.* Heart failure and acute renal dysfunction in the cardiorenal syndrome. **Clinical medicine**, v. 20, n. 2, p. 146–150, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2019-0422>.

CHANG, Y. *et al.* Hepatorenal syndrome: insights into the mechanisms of intra-abdominal hypertension. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 6, n. 11, p. 2523–2528, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228115>.

CIOZDA, W. *et al.* The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. **Cardiovascular ultrasound**, v. 14, n. 1, p. 33, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12947-016-0076-1>.

CLAURE-DEL GRANADO, R.; MEHTA, R. L. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. **BMC nephrology**, v. 17, n. 1, p. 109, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6>.

COIRO, S. *et al.* Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. **European journal of heart failure**, v. 17, n. 11, p. 1172–1181, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.344>.

COLBERT, G. B.; SZERLIP, H. M. Euvolemia - a critical target in the management of acute kidney injury. **Seminars in dialysis**, v. 32, n. 1, p. 30–34, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12753>.

CRUCES, P. *et al.* The renal compartment: a hydraulic view. **Intensive care medicine experimental**, v. 2, n. 1, p. 26, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40635-014-0026-x>.

DAHER, E. F. *et al.* Differences in community, hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country.

Clinical nephrology, v. 78, n. 6, p. 449–455, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5414/CN107167>.

DAMMAN, K. *et al.* Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 7, p. 582–588, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.080>.

DAVISON, D. L.; PATEL, K.; CHAWLA, L. S. Hemodynamic monitoring in the critically ill: spanning the range of kidney function. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 59, n. 5, p. 715–723, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.12.016>.

DE BACKER, D. *et al.* How can assessing hemodynamics help to assess volume status? **Intensive care medicine**, v. 48, n. 10, p. 1482–1494, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06808-9>.

DENG, Y. *et al.* Evaluation of clinically available renal biomarkers in critically ill adults: a prospective multicenter observational study. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 21, n. 1, p. 46, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1626-0>.

DESCHAMPS, J. *et al.* Venous Doppler to assess congestion: a comprehensive review of current evidence and nomenclature. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 49, n. 1, p. 3–17, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.07.011>.

DING, X.; CHENG, Z.; QIAN, Q. Intravenous fluids and acute kidney injury. **Blood purification**, v. 43, n. 1-3, p. 163–172, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000452702>.

DI NICOLÒ, P. *et al.* Inferior vena cava ultrasonography for volume status evaluation: an intriguing promise never fulfilled. **Journal of clinical medicine research**, v. 12, n. 6, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12062217>.

DOTY, J. M. *et al.* Effect of increased renal venous pressure on renal function. **The Journal of trauma**, v. 47, n. 6, p. 1000–1003, 1999. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199912000-00002>.

DUERINCKX, A. J. *et al.* The pulsatile portal vein in cases of congestive heart failure: correlation of duplex Doppler findings with right atrial pressures. **Radiology**, v. 176, n. 3, p. 655–658, 1990. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.176.3.2202011>.

DUNN, J. S.; MCNEE, J. W. A contribution to the study of war nephritis. **British medical journal**, v. 2, n. 2971, p. 745–751, 1917. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.2971.745>.

ELJAIEK, R. *et al.* High postoperative portal venous flow pulsatility indicates right ventricular dysfunction and predicts complications in cardiac surgery patients. **British journal of anaesthesia**, v. 122, n. 2, p. 206–214, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.028>.

ER, R. E. *et al.* Comparison between RIFLE, AKIN, and KDIGO: acute kidney injury definition criteria for prediction of in-hospital mortality in critically ill patients. **Iranian journal of kidney diseases**, v. 14, n. 5, p. 365–372, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32943591>.

FADEL, B. M. *et al.* Spectral doppler of the hepatic veins in rate, rhythm, and conduction disorders. **Echocardiography**, v. 33, n. 1, p. 136–40; quiz 135, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/echo.13091>.

FIRTH, J. D.; RAINE, A. E.; LEDINGHAM, J. G. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? **The Lancet**, v. 1, n. 8593, p. 1033–1035, 1988. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91851-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91851-x).

FUJII, K. *et al.* Association between intrarenal venous flow from Doppler ultrasonography and acute kidney injury in patients with sepsis in critical care: a prospective, exploratory observational study. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 27, n. 1, p. 278, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-023-04557-9>.

FUJII, T. *et al.* Diagnosis, management, and prognosis of patients with acute kidney injury in Japanese intensive care units: The JAKID study. **Journal of critical care**, v. 47, p. 185–191, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088394411830649X>.

GALINDO, P. *et al.* Point of care venous Doppler ultrasound: exploring the missing piece of bedside hemodynamic assessment. **Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies**, v. 10, n. 6, p. 310–322, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5492/wjccm.v10.i6.310>.

GARZOTTO, F. *et al.* The dose response multicentre investigation on fluid assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 20, n. 1, p. 196, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1355-9>.

GHEORGHIADÉ, M. *et al.* Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. **Circulation**, v. 112, n. 25, p. 3958–3968, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590091>.

GHIO, S. *et al.* Doppler velocimetry in superior vena cava provides useful information on the right circulatory function in patients with congestive heart failure. **Echocardiography**, v. 18, n. 6, p. 469–477, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1540-8175.2001.00469.x>.

GONCALVESOVA, E. *et al.* Changes of portal flow in heart failure patients with liver congestion. **Bratislavske lekarske listy**, v. 111, n. 12, p. 635–639, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21384730>.

GOONEWARDENA, S. N. *et al.* Comparison of hand-carried ultrasound assessment of the inferior vena cava and N-terminal pro-brain natriuretic peptide for predicting readmission after hospitalization for acute decompensated heart failure. **JACC. Cardiovascular imaging**, v. 1, n. 5, p. 595–601, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.06.005>.

GRIFFIN, B. R.; LIU, K. D.; TEIXEIRA, J. P. Critical care nephrology: core curriculum 2020. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 75, n. 3, p. 435–452, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.010>.

GUINOT, P. G. *et al.* Doppler study of portal vein and renal venous velocity predict the appropriate fluid response to diuretic in ICU: a prospective observational echocardiographic evaluation. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 26, n. 1, p. 305, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-04180-0>.

HAN, S. S. *et al.* Proteinuria and hematuria are associated with acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. **BMC nephrology**, v. 15, p. 93, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-93>.

HERMANSEN, J. L. *et al.* Perioperative Doppler measurements of renal perfusion are associated with acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 19738, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-99141-y>.

HO, K. M.; POWER, B. M. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. **Anaesthesia**, v. 65, n. 3, p. 283–293, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x>.

HO, K. M.; SHERIDAN, D. J. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. **BMJ**, v. 333, n. 7565, p. 420, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38902.605347.7C>.

HOSOKI, T. *et al.* Portal blood flow in congestive heart failure: pulsed duplex sonographic findings. **Radiology**, v. 174, n. 3 Pt 1, p. 733–736, 1990. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.174.3.2406781>.

HOSTE, E. A. J. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. **Intensive care medicine**, v. 41, n. 8, p. 1411–1423, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>.

HOSTE, E. A. J. *et al.* Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature reviews*. **Nephrology**, v. 14, n. 10, p. 607–625, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>.

HU, J. T. *et al.* Percentage of peak-to-peak pulsatility of portal blood flow can predict right-sided congestive heart failure. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 9, n. 8, p. 1828–1831, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v9.i8.1828>.

HUANG, X. *et al.* Sodium intake but not renal nerves attenuates renal venous pressure-induced changes in renal hemodynamics in rats. *American journal of physiology*. **Renal physiology**, v. 315, n. 3, p. F644–F652, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00099.2018>.

HUSAIN-SYED, F. *et al.* Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. **ESC heart failure**, v. 8, n. 1, p. 183–203, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.13118>.

HUSAIN-SYED, F. *et al.* Doppler-derived renal venous stasis index in the prognosis of right heart failure. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 21, p. e013584, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.013584>.

IIDA, N. *et al.* Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in heart failure. **JACC. Heart failure**, v. 4, n. 8, p. 674–682, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.016>.

ISLAS-RODRÍGUEZ, J. P. *et al.* Effect on kidney function recovery guiding decongestion with VExUS in patients with cardiorenal syndrome 1: a randomized control trial. **Cardiorenal medicine**, v. 14, n. 1, p. 1–11, 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000535641>.

IZAWA, J.; UCHINO, S.; TAKINAMI, M. A detailed evaluation of the new acute kidney injury criteria by KDIGO in critically ill patients. **Journal of anaesthesia**, v. 30, n. 2, p. 215–222, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00540-015-2109-6>.

JIANG, L. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in intensive care units in Beijing: the multi-center BAKIT study. **BMC nephrology**, v. 20, n. 1, p. 468, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1660-z>.

JIANG, Y. J. *et al.* Risk factors, clinical features and outcome of new-onset acute kidney injury among critically ill patients: a database analysis based on prospective cohort study. **BMC nephrology**, v. 22, n. 1, p. 289, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-021-02503-x>.

JOSEPH, S. M. *et al.* Acute decompensated heart failure: contemporary medical management. **Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital**, v. 36, n. 6, p. 510–520, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20069075>.

JOZWIAK, M.; TEBOUL, J. L.; MONNET, X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. **Annals of intensive care**, v. 5, n. 1, p. 38, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0081-9>.

KALANTARI, K. *et al.* Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients. **Kidney international**, v. 83, n. 6, p. 1017–1028, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.424>.

KAUFMAN, J. *et al.* Community-acquired acute renal failure. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 17, n. 2, p. 191–198, 1991. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)81128-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(12)81128-0).

KAUL, A. *et al.* Spectrum of community-acquired acute kidney injury in India: a retrospective study. **Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official**

publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia, v. 23, n. 3, p. 619–628, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569459>.

KAWATA, T. *et al.* Factors influencing inferior vena cava diameter and its respiratory variation: Simultaneous comparison with hemodynamic data. **Journal of cardiology**, v. 79, n. 5, p. 642–647, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508721003439>.

KELLUM, J. A. *et al.* Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 26, n. 9, p. 2231–2238, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014070724>.

KHAN, F. G. *et al.* Community acquired versus hospital acquired acute kidney injury; causes and outcome. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 72, n. 6, p. 1128–1132, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.47391/JPMA.3385>.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney international**, v. 2, n. Suppl, p. 1–138, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.6>.

KOBAYASHI, M. *et al.* Mid-term prognostic impact of residual pulmonary congestion assessed by radiographic scoring in patients admitted for worsening heart failure. **International journal of cardiology**, v. 289, p. 91–98, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527318334934>.

KOEZE, J. *et al.* Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. **BMC nephrology**, v. 18, n. 1, p. 70, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0487-8>.

KORATALA, A.; REISINGER, N. Venous excess doppler ultrasound for the nephrologist: pearls and pitfalls. **Kidney Medicine**, v. 4, n. 7, p. 100482, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S259005952200098X>.

KRZYCH, Ł. J.; CZEMPIK, P. F. Impact of furosemide on mortality and the requirement for renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. **Annals of intensive care**, v. 9, n. 1, p. 85, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-019-0557-0>.

LEVI, T. M. *et al.* Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 25, n. 4, p. 290–296, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20130050>.

LI, Z. T. *et al.* Comparison of various surrogate markers for venous congestion in predicting acute kidney injury following cardiac surgery: a cohort study. **Journal of critical care**, v. 79, p. 154441, 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154441>.

LINDER, A. *et al.* Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 189, n. 9, p. 1075–1081, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201311-2097OC>.

LLÀCER, P. *et al.* Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure. **Medicina clinica**, v. 156, n. 12, p. 589–594, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.063>.

LONGINO, A. *et al.* Correlation between the VExUS score and right atrial pressure: a pilot prospective observational study. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 27, n. 1, p. 205, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-023-04471-0>.

LOPERFIDO, F. *et al.* Doppler analysis of portal vein flow in tricuspid regurgitation. **The Journal of heart valve disease**, v. 2, n. 2, p. 174–182, 1993. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8261155>.

LUO, X. *et al.* A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 18, n. 4, p. R144, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/cc13977>.

MACEDO, E. *et al.* Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. **Kidney international**, v. 80, n. 7, p. 760–767, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.150>.

MACKENZIE, D. C.; NOBLE, V. E. Assessing volume status and fluid responsiveness in the emergency department. **Clinical and experimental emergency medicine**, v. 1, n. 2, p. 67–77, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15441/ceem.14.040>.

MAISEL, A. S. *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. **The New England journal of medicine**, v. 347, n. 3, p. 161–167, 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020233>.

MALBRAIN, M. L. N. G *et al.* Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. **Anesthesiology intensive therapy**, v. 46, n. 5, p. 361–380, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5603/AIT.2014.0060>.

MARIK, P. E. Assessment of intravascular volume: a comedy of errors. **Critical care medicine**, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200108000-00024>.

MARIK, P. E. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. **Journal of intensive care medicine**, v. 24, n. 5, p. 329–337, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0885066609340640>.

MARIK, P. E.; BARAM, M.; VAHID, B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. **Chest**, v. 134, n. 1, p. 172–178, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2331>.

MARTINDALE, J. L. *et al.* Diagnosing acute heart failure in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. **Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine**, v. 23, n. 3, p. 223–242, 2016. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/acem.12878>.

MATTIOLI, A. V.; CASTELLI, A.; MATTIOLI, G. Relationship between mean right atrial pressure and Doppler parameters in patients with right ventricular infarction. **Clinical cardiology**, v. 23, n. 10, p. 771–775, 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.4960231015>.

MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA, J.; MAŁYSZKO, J. Acute kidney injury, its definition, and treatment in adults: guidelines and reality. **Polish archives of internal medicine**, v. 130, n. 12, p. 1074–1080, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.15373>.

MEDVE, L. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. **BMC nephrology**, v. 12, p. 43, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-12-43>.

MEHTA, R. L. *et al.* Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 11, n. 2, p. R31, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/cc5713>.

MELO, F. A. F. *et al.* A systematic review and meta-analysis of acute kidney injury in the intensive care units of developed and developing countries. **PloS one**, v. 15, n. 1, p. e0226325, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0226325>.

MESSMER, A. S. *et al.* Fluid overload and mortality in adult critical care patients - a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Critical care medicine**, v. 48, n. 12, p. 1862–1870, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.00000000000004617>

MORENO, F. L. *et al.* Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. **The American journal of cardiology**, v. 53, n. 4, p. 579–585, 1984. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90034-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(84)90034-1).

NAGUEH, S. F.; KOPELEN, H. A.; ZOGHBI, W. A. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. **Circulation**, v. 93, n. 6, p. 1160–1169, 1996. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.93.6.1160>.

NISULA, S. *et al.* Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. **Intensive care medicine**, v. 39, n. 3, p. 420–428, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2796-5>.

NOHRIA, A. *et al.* Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 10, p. 1797–1804, 2003. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00309-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00309-7).

NOMURA, T. *et al.* Evaluation of hepatic venous flow using transesophageal echocardiography in coronary artery bypass surgery: an index of right ventricular function. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 9, n. 1, p. 9–17, 1995. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1053-0770\(05\)80049-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1053-0770(05)80049-7).

NÚÑEZ, J. *et al.* Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. **European journal of heart failure**, v. 23, n. 9, p. 1445–1457, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.2295>.

O'CONNOR, M. E.; PROWLE, J. R. Fluid overload. **Critical care clinics**, v. 31, n. 4, p. 803–821, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.013>.

OWJI, S. M.; NIKEGHBAL, E.; MOOSAVI, S. M. Comparison of ischaemia-reperfusion-induced acute kidney injury by clamping renal arteries, veins or pedicles in anaesthetized rats. **Experimental physiology**, v. 103, n. 10, p. 1390–1402, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1113/EP087140>.

PATEL, S. *et al.* Objective methods of assessing fluid status to optimize volume management in kidney disease and hypertension: the importance of ultrasound. **Journal of clinical medicine research**, v. 12, n. 19, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12196368>.

PEACOCK, W. F.; SOTO, K. M. Current techniques of fluid status assessment. **Contributions to nephrology**, v. 164, p. 128–142, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000313726>.

PENNESTRÍ, F. *et al.* Assessment of tricuspid regurgitation by pulsed Doppler ultrasonography of the hepatic veins. **The American journal of cardiology**, v. 54, n. 3, p. 363–368, 1984. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90198-x](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(84)90198-x).

PÉREZ CALVO, J. I. *et al.* Residual congestion and clinical intuition in decompensated heart failure. **Revista clinica espanola**, v. 219, n. 6, p. 327–331, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2019.02.004>.

PETTEY, G. *et al.* Ultrasound hepatic vein ratios are associated with the development of acute kidney injury after cardiac surgery. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 36, n. 5, p. 1326–1335, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2021.07.039>.

PICCINNI, P. *et al.* Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). **Minerva anestesiologica**, v. 77, n. 11, p. 1072–1083, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597441>.

PICHON, J. *et al.* Clinical relevance and prognostic value of renal Doppler in acute decompensated precapillary pulmonary hypertension. **European heart journal cardiovascular Imaging**, v. 24, n. 11, p. 1518–1527, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jead104>.

POELAERT, J. Assessment of loading conditions with cardiac ultrasound. A comprehensive review. **Anesthesiology intensive therapy**, v. 47, n. 5, p. 464–470, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5603/AIT.a2015.0068>.

- POURMAND, A. *et al.* The utility of point-of-care ultrasound in the assessment of volume status in acute and critically ill patients. **World journal of emergency medicine**, v. 10, n. 4, p. 232–238, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2019.04.007>.
- PROWLE, J. R.; KIRWAN, C. J.; BELLOMO, R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. **Nature reviews. Nephrology**, v. 10, n. 1, p. 37–47, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.232>.
- RALIB, A. M.; NOR, M. B. M. Validating a lower urine output criteria in predicting death in critically ill patients. **IUM Medical Journal Malaysia**, v. 16, n. 1, 2017. Disponível em: <https://journals.iium.edu.my/kom/index.php/imjm/article/view/357>. Acesso em: 1 maio 2024.
- RATTARASARN, I.; YINGCHONCHAROEN, T.; ASSAVAPOKEE, T. Prediction of rehospitalization in patients with acute heart failure using point-of-care lung ultrasound. **BMC cardiovascular disorders**, v. 22, n. 1, p. 330, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-022-02781-9>.
- RENGO, C. *et al.* Portal vein pulsatility ratio provides a measure of right heart function in chronic heart failure. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 24, n. 3, p. 327–332, 1998. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0301-5629\(97\)00272-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0301-5629(97)00272-x).
- ROCHA, P. N.; MENEZES, J. A. V.; SUASSUNA, J. H. R. Avaliação hemodinâmica em paciente criticamente enfermo. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 32, n. 2, p. 201–212, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/RFPchJJGFghT4BBQvhm4GqD/>. Acesso em: 13 abr. 2024.
- ROLA, P. *et al.* Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. **The ultrasound journal**, v. 13, n. 1, p. 32, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13089-021-00232-8>.
- ROZYCKI, G. S.; PENNINGTON, S. D.; FELICIANO, D. V. Surgeon-performed ultrasound in the critical care setting: its use as an extension of the physical examination to detect pleural effusion. **The Journal of trauma**, v. 50, n. 4, p. 636–642, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-200104000-00007>.
- SAKAI, K. *et al.* Evaluation of tricuspid regurgitation by blood flow pattern in the hepatic vein using pulsed Doppler technique. **American heart journal**, v. 108, n. 3 Pt 1, p. 516–523, 1984. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90417-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(84)90417-4).
- SAMANT, S.; KORATALA, A. Point-of-care Doppler ultrasound in the management of hyponatremia: another string to nephrologists' Bow. **Clinical case reports**, v. 9, n. 8, p. e04687, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.4687>.
- SANTOS, P. R.; MONTEIRO, D. L. S. Acute kidney injury in an intensive care unit of a general hospital with emergency room specializing in trauma: an observational prospective study. **BMC nephrology**, v. 16, p. 30, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0026-4>.

SAVARESE, G. *et al.* Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. **Cardiovascular research**, v. 118, n. 17, p. 3272–3287, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvac013>.

SCHISLER, M. M. *et al.* Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury. **Nephrology**, v. 18, n. 3, p. 183–187, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12036>.

SENGTHAVISOUK, N. *et al.* Epidemiology and short-term outcomes of acute kidney injury among patients in the intensive care unit in Laos: a nationwide multicenter, prospective, and observational study. **BMC medicine**, v. 18, n. 1, p. 180, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01645-3>.

SHEMIESA, R. S. *et al.* Characteristics, risk factors and outcomes of community-acquired acute kidney injury in the elderly: a prospective tertiary hospital study, Egypt. **African health sciences**, v. 22, n. 2, p. 350–361, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v22i2.40>.

SHIMADA, S. *et al.* Pathophysiological and molecular mechanisms involved in renal congestion in a novel rat model. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1–15, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-35162-4>. Acesso em: 23 abr. 2022.

SHINJO, H. *et al.* Comparison of kidney disease: improving global outcomes and acute kidney injury network criteria for assessing patients in intensive care units. **Clinical and experimental nephrology**, v. 18, n. 5, p. 737–745, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-013-0915-4>.

SIGURDSSON, M. I. *et al.* Acute kidney injury in intensive care units according to RIFLE classification: a population-based study. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 56, n. 10, p. 1291–1297, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02767.x>.

SILBERT, B. I. *et al.* Does furosemide increase oxidative stress in acute kidney injury? **Antioxidants & redox signaling**, v. 26, n. 5, p. 221–226, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2016.6845>.

SINGH, T. B. *et al.* Hospital-acquired acute kidney injury in medical, surgical, and intensive care unit: A comparative study. **Indian journal of nephrology**, v. 23, n. 1, p. 24–29, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/0971-4065.107192>.

SINGH, K.; CARVALHO, R. Perioperative venous excess ultrasound score (VExUS) to guide decongestion in a dilated cardiomyopathy patient presenting for urgent surgery. **Cureus**, v. 13, n. 12, p. e20545, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.20545>.

SINGH, S.; KORATALA, A. Utility of Doppler ultrasound derived hepatic and portal venous waveforms in the management of heart failure exacerbation. **Clinical case reports**, v. 8, n. 8, p. 1489–1493, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.2908>.

SPIEGEL, R. *et al.* The use of venous Doppler to predict adverse kidney events in a general ICU cohort. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 24, n. 1, p. 615, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03330-6>.

SRISAWAT, N. *et al.* The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 35, n. 10, p. 1729–1738, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz087>.

STUCKER, F. *et al.* Risk factors for community-acquired acute kidney injury in patients with and without chronic kidney injury and impact of its initial management on prognosis: a prospective observational study. **BMC nephrology**, v. 18, n. 1, p. 380, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0792-2>.

THONGPRAYOON, C. *et al.* The impact of fluid balance on diagnosis, staging and prediction of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. **Journal of nephrology**, v. 29, n. 2, p. 221–227, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-015-0211-3>.

TORRES-ARRESE, M. *et al.* Usefulness of systemic venous ultrasound protocols in the prognosis of heart failure patients: results from a prospective multicentric study. **Journal of clinical medicine research**, v. 12, n. 4, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12041281>.

TRPKOV, C.; GRANT, A. D. M.; FINE, N. M. Intrarenal Doppler ultrasound renal venous stasis index correlates with acute cardiorenal syndrome in patients with acute decompensated heart failure. **CJC open**, v. 3, n. 12, p. 1444–1452, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjco.2021.07.010>.

TSAO, C. W. *et al.* Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American heart association. **Circulation**, v. 147, n. 8, p. e93–e621, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>.

TSUTSUI, R. S. *et al.* Precision of echocardiographic estimates of right atrial pressure in patients with acute decompensated heart failure. **Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 27, n. 10, p. 1072–1078.e2, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.06.002>.

VAN DER MULLEN, J. *et al.* Assessment of hypovolaemia in the critically ill. **Anaesthesiology intensive therapy**, v. 50, n. 2, p. 141–149, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5603/AIT.a2017.0077>.

VARUDO, R. *et al.* Use of venous excess ultraSound (VExUS) score in hyponatraemia management in critically ill patient. **BMJ case reports**, v. 15, n. 2, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2021-246995>.

WAHRHAFTIG, K. M.; CORREIA, L. C. L.; SOUZA, C. A. M. RIFLE Classification: prospective analysis of the association with mortality in critical ill patients. **Brazilian**

Journal of Nephrology, v. 34, n. 4, p. 369–377, 2012. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20120027>.

WIERSEMA, R. *et al.* Diagnostic accuracy of arterial and venous renal Doppler assessment for acute kidney injury in critically ill patients: A prospective study. **Journal of critical care**, v. 59, p. 57–62, 2020a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.05.012>.

WIERSEMA, R. *et al.* Different applications of the KDIGO criteria for AKI lead to different incidences in critically ill patients: a post hoc analysis from the prospective observational SICS-II study. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 24, n. 1, p. 164, 2020b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02886-7>.

WINTON, F. R. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. **The Journal of physiology**, v. 72, n. 1, p. 49–61, 1931. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1931.sp002761>.

WLODZIMIROW, K. A. *et al.* A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, v. 16, n. 5, p. R200, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/cc11808>.

WU, L. *et al.* Prediction differences and implications of acute kidney injury with and without urine output criteria in adult critically ill patients. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 38, n. 10, p. 2368–2378, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfad065>.

ZHANG, H. *et al.* Hepatic vein Doppler in critically ill patients: a reflection of central venous pressure or right ventricular systolic function? **BMC anesthesiology**, v. 22, n. 1, p. 332, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-022-01872-6>.

ZHOU, J. *et al.* A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. **International urology and nephrology**, v. 48, n. 1, p. 125–132, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1150-6>.

APÊNDICE A – EPIDEMIOLOGIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM DOENTES CRÍTICOS PELA CLASSIFICAÇÃO KDIGO

Estudo	n total	%	n LRA	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	TRS	Mortalidade	Tipo Mortalidade
Nisula, 2013	2901	39,3%	1141	499 (43,7%)	232 (20,3%)	410 (36,0%)	296 (10,2%)	292 (25,6%)	hospitalar
Levi, 2013	190	63,20%	120	71 (59,2%)	14 (11,7%)	35 (29,1%)	...	62 (51,7%)	UTI
Luo, 2014	3107	51,00%	1584	718 (45,3%)	368 (23,2%)	498 (31,5%)	259 (16,4%)	434 (27,4%)	hospitalar
Linder, 2014	1844	57,0%	1052	340 (32,3%)	223 (22,2%)	489 (46,5%)	...	340 (32,3%)	1 ano
Han, 2014	1883	78,7%	1482	698 (47,1%)	440 (29,7%)	344 (23,2%)	132 (8,9%)
Shinjo, 2014	2579	38,4%	991	639 (64,5%)	159 (16,0%)	193 (19,5%)	80 (8,1%)	138 (13,9%)	hospitalar
Santos, 2015	279	33,0%	92	31 (33,7%)	27 (29,4%)	34 (36,9%)	20 (21,7%)	66 (71,7%)	UTI
Zhou, 2016	1036	37,80%	392	172 (43,9%)	93 (23,7%)	127 (32,4%)	73 (18,6%)	203 (51,8%)	28 dias
Thongprayoon, 2016	7696	24,2%	1860	230 (12,4%)	UTI
Izawa, 2016	767	51,9%	398	202 (50,8%)	106 (26,6%)	90 (22,6%)	36 (9,1%)	59 (14,8%)	hospitalar
Garzotto, 2016	1734	42,8%	743	490 (66%)	134 (18%)	119 (16%)	183 (24,6%)	166 (22,3%)	UTI
Ralib, 2017	143	65,0%	93	18 (19%)	23 (25%)	52 (56%)	36 (38,7%)	28 (30,1%)	hospitalar
Koeze, 2017	1376	14,40%	198	96 (48,5%)	42 (21,2%)	60 (30,3%)	...	36/198 (18,2%)	hospitalar
Abd ElHafeez, 2017	532	62,2%	331	136 (41,1%)	124 (37,5%)	71 (21,4%)	48 (14,5%)	105 (31,7%)	30 dias
Deng, 2017	1084	30,1%	326	224 (68,7%)	102 (31,3%)	...	20 (6,1%)	51 (15,6%)	hospitalar
Fujii, 2018	2292	44,7%	1024	512 (50,0%)	257 (25,1%)	255 (24,9%)	171 (16,7%)	175 (17,1%)	hospitalar
Jiang, 2019	3107	51,0%	1584	718 (45,3%)	368 (23,2%)	498 (31,5%)	270 (17,0%)	346 (21,9%)	UTI
Wiersema, 2020	1003	41,3%	414	148 (35,7%)	122 (29,5%)	144 (34,8%)
Sengthavisouk, 2020	1460	34,8%	508	59 (11,6%)	150 (29,5%)	299 (58,9%)	26 (5,1%)	226 (44,5%)	hospitalar
Srisawat, 2020	4668	52,9%	2471	352 (14,2%)	768 (31,1%)	1351 (54,7%)	369 (14,9%)	1009 (40,8%)	hospitalar
Er, 2020	303	50,20%	152	48 (31,6%)	43 (28,3%)	61 (40,1%)	...	109 (71,7%)	hospitalar
Jiang, 2021	3374	30,0%	1012	464 (45,8%)	177 (17,5%)	371 (36,7%)	220 (21,7%)	345 (34,1%)	hospitalar
Bayrakçi, 2022	1491	10,40%	155	29 (18,7%)	42 (27,1%)	84 (54,2%)	52 (33,5%)	120 (77,4%)	hospitalar

Fonte: Elaborador pelo autor

Legenda: LRA: lesão renal aguda; TRS: terapia renal substitutiva

APÊNDICE B – ESTUDOS COM ETIOLOGIA PRESUMIDA DE LESÃO RENAL AGUDA EM DOENTES CRÍTICOS

Estudo	Tipo de Estudo	Etiologia Presumida
Andrikos, 2009	Coorte Prospectiva	Sepse/choque séptico (45,3%) Pós-cirúrgico (21,2%) Isquêmico (14,7%) Pré-renal (9,4%) Agentes nefrotóxicos (7,1%)
Piccinni, 2011	Coorte Prospectiva	Hipovolemia (29,5%) Choque séptico (13,5%) Cirurgia de grande porte (12,1%) Choque cardiogênico (11,8%)
Medve, 2011	Coorte Prospectiva	Choque séptico (44,0%) Hipovolemia (39,0%) Choque cardiogênico (20,0%) Cirurgia de grande porte (16,0%) Relacionado a medicamentos (2,0%) Obstrução (1,0%)
Daher, 2012	Coorte Prospectiva	Renal (85,3%) Pós-renal (6,7%) Pré-renal (4,0%) DRC agudizada (4,0%)
Wahrhaftig, 2012	Coorte Prospectiva	Choque séptico (44,2%) Sepse (21,1%) Baixo débito cardíaco (16,8%)
Sigurdsson, 2012	Coorte Retrospectiva	Choque cardiogênico (40,5%) Insuficiência respiratória (35,5%) Pós-operatório (35,0%) Choque séptico (26,4%) Medicamentos (7,7%) Choque hipovolêmico (6,4%) Trauma (5,5%) Hemorragia (5,0%)
Nisula, 2013	Coorte Prospectiva	Hipovolemia (41,4%) Hipotensão (35,4%) Sepse grave (34,0%) Baixo débito cardíaco (7,1%) Rabdomiólise (3,6%)
Singh, 2013	Coorte Prospectiva	Sepse (35,2%) Medicamentos (23,5%) Perda de volume (14,7%) Hipotensão (11,7%) Perda de volume + sepse (8,8%) Sepse + medicamentos (5,8%)
Bouchard, 2015	Coorte Prospectiva	Pré-renal Perdas de fluido intravascular Sepse Insuficiência cardíaca Necrose tubular aguda Doenças hepáticas Perdas de fluido extracorpóreo Multissistêmico Induzido por contraste Nefrite intersticial Glomerulonefrite

Estudo	Tipo de Estudo	Etiologia Presumida
		Obstrução Vascular
Hoste, 2015	Transversal	Sepse (40,7%) Hipovolemia (34,1%) Relacionado a medicamentos (14,4%) Choque cardiogênico (13,2%) Síndrome hepatorenal (3,2%) Obstrução do trato de saída da urina (1,4%)
Abd ElHafeez, 2017	Coorte Prospectiva	Sepse (36,0%) Hipovolemia (22,0%) Choque cardiogênico Hepatorrenal Induzido por medicamentos Rabdomiólise
Jiang, 2019	Coorte Prospectiva	Hipovolemia (25,4%) Sepse (22,2%) Baixo débito cardíaco (20,5%)
Sengthavisouk, 2020	Coorte Prospectiva	Hipoperfusão renal (47,4%) Sepse (27,5%) Trauma e cirurgia (11,8%) Complicações obstétricas (2,0%) Doenças geniturinárias (1,6%) Infecção tropical (1,2%) Toxinas e envenenamentos (0,2%) Doenças sistêmicas (0,2%)
Srisawat, 2020	Coorte Prospectiva	Sepse (47,0%) Cardiovascular (24,3) Pulmonar (6,0%) Trauma/cirurgia (5,7%) Genitourinário (3,4%) Hipoperfusão renal (3,2%) Infecção tropical (1,4%) Hepático (1,3%) Sistêmico (1,0%) Toxinas e envenenamentos (0,7%) Gravidez (0,7%)

Fonte: Elaborado pelo autor