

## **CAPÍTULO 15**

### **ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR DO EDEMA PULMONAR CARDIOGÊNICO: ESTRATÉGIAS INTEGRADAS PARA MELHORAR OS RESULTADOS CLÍNICOS**

Bruno Max Borguezan;  
Carlos Alberto Ferreira;  
Nicolli da Mota Mossini Furtado;  
Claudia Gomes Domingues Barcelos;  
João Batista Cherene Junior;  
Maicon Lima Antonio;  
Tecla Maria de Castro Rangel Tenório;  
Vinicius Issa Rizk Furlan;  
Deivison Thiago Aquino Freitas.

---

#### **RESUMO**

O edema pulmonar cardiogênico (EPC) é uma complicação grave de insuficiência cardíaca (IC) aguda que resulta do acúmulo de líquido nos espaços alveolares e intersticiais dos pulmões, devido ao aumento da pressão hidrostática capilar. Essa condição clínica é frequentemente desencadeada por um aumento súbito da pré-carga ventricular esquerda, levando a uma congestão pulmonar aguda. Os principais sintomas do EPC incluem dispneia grave, ortopneia, tosse produtiva, taquipneia e, em casos graves, cianose e hipoxemia. O diagnóstico é baseado em achados clínicos, exames de imagem, como radiografia de tórax e ecocardiografia, e biomarcadores cardíacos, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP). Seu tratamento inicial se concentra na estabilização do paciente e na redução da congestão pulmonar e do volume intravascular. Isso geralmente envolve oxigenoterapia, diuréticos intravenosos, vasodilatadores e, em casos graves, suporte ventilatório não invasivo ou intubação e ventilação mecânica. A prevenção de recorrências é fundamental e envolve o manejo cuidadoso da IC subjacente, otimização da terapia medicamentosa, restrição de sódio na dieta e monitoramento regular dos sinais e sintomas de sobrecarga de fluidos. Portanto, trata-se de uma emergência médica com alto risco de morbidade e mortalidade. Uma abordagem rápida e eficaz é essencial para estabilizar o paciente, aliviar a congestão pulmonar e prevenir complicações a longo prazo. O manejo multidisciplinar e a educação do paciente são componentes-chave para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

**Palavras-chave:** Edema pulmonar. Insuficiência cardíaca. Dispneia. Pressão capilar pulmonar. Vasodilatadores

## **1. DEFINIÇÃO**

Potencialmente fatal, o edema pulmonar cardiogênico (EPC) é uma condição que gera comprometimento das trocas gasosas e insuficiência respiratória aguda (IRA) associada à alta mortalidade. Sem diagnóstico e tratamento imediatos, uma forma grave pode se desenvolver rapidamente, resultando em hipóxia grave<sup>1,2</sup>. O prognóstico depende principalmente das condições médicas subjacentes, mas geralmente os pacientes acometidos têm um prognóstico ruim, com uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 15 a 20%, de sobrevivência de 50% após um ano e de mortalidade de 85% em 6 anos de acompanhamento<sup>3,4</sup>.

O EPC é definido como edema pulmonar causado pelo acúmulo excessivo de líquido nos espaços intersticiais e alveolares do pulmão, decorrente do aumento da pressão hidrostática capilar secundária à elevação da pressão venosa pulmonar, resultante de pressões elevadas de enchimento cardíaco<sup>5</sup>. Todas as doenças cardíacas que contribuem para o aumento da pressão no lado esquerdo do coração podem causar ECP<sup>6</sup>. Porém, existem várias condições clínicas de origem não cardiológica – incluindo sobrecarga primária de fluidos, hipertensão grave e doença renal grave – capazes de contribuir para a manifestação do EPC, causando pressões de enchimento cardíaca elevadas sem doença cardíaca<sup>7</sup>.

Também conhecido como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), o edema agudo pulmonar (EAP) não-cardiogênico é uma forma distinta de edema pulmonar, causado pelo aumento da permeabilidade do endotélio pulmonar sem pressão hidrostática capilar elevada. Sua causa mais frequente é a lesão pulmonar direta, a exemplo da pneumonia, ou indireta, como a sepse. O aumento da permeabilidade alvéolo-capilar também pode ocorrer na EPC, especialmente em alguns pacientes com aumentos abruptos e graves na pressão capilar pulmonar<sup>8</sup>. Essa disfunção de barreira associada foi definida como falha por estresse, podendo levar a mais formação de edema<sup>9</sup>.

A rápida identificação da insuficiência cardíaca (IC) específica é importante para estabelecer a terapia apropriada. Os diuréticos são considerados a base do tratamento da EPC, e a ventilação não invasiva (VNI) deve ser considerada em um estágio inicial<sup>10,11</sup>. Vasodilatadores também podem ser necessários para reduzir as pressões de enchimento elevadas e/ou pós-carga do ventrículo esquerdo (VE). Pacientes com sintomas persistentes também podem se beneficiar de abordagens adicionais, incluindo beta-agonistas e pentoxifilina, potencialmente eficazes em pacientes com insuficiência por estresse<sup>9</sup>. Níveis séricos elevados de proteína B do surfactante podem ser usados para identificar pacientes com EPC com danos de barreira associados<sup>12</sup>.

## **2. FISIOPATOLOGIA**

O edema pulmonar (EP) se refere ao acúmulo excessivo de líquido nos espaços intersticiais e alveolares dos pulmões devido a um desequilíbrio entre as “forças de Starling”, um aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar ou um bloqueio do sistema linfático de drenagem. O equilíbrio de fluidos entre o interstício e o leito vascular no pulmão, como em outras microcirculações, é determinado pela equação de Starling, que prevê o fluxo líquido de líquido através de uma membrana<sup>6</sup>.

Em circunstâncias normais, a pressão hidrostática capilar pulmonar varia de 6 a 13 mmHg, enquanto a pressão oncótica – determinada pelas proteínas do plasma humano – apresenta um valor médio normal de 21,1 mmHg em indivíduos com menos de 50 anos e significativamente menor, de 19,7 mmHg em pessoas entre 70 e 89 anos. Um aumento inicial na quantidade de líquido que se desloca dos capilares pulmonares para os espaços intersticiais pode ser equilibrado pelo sistema linfático<sup>6</sup>.

Em um pulmão saudável, o epitélio alveolar é a barreira estanque que impede a passagem de água, eletrólitos e solutos hidrofílicos para os espaços aéreos. Da mesma forma, o endotélio capilar constitui uma barreira semipermeável à troca de fluidos. Para evitar o acúmulo de líquido nos pulmões, as células epiteliais alveolares transferem íons sódio (Na) e cloreto (Cl) e por meio de canais catiônicos seletivos de sódio e canais cicláveis sem nucleotídeos, as células epiteliais alveolares Tipo I e Tipo II absorvem íons Na, que são expelidos pela membrana basolateral por uma Na/K-ATPase dependente de energia. O transporte vetorial de íons Na e o movimento de íons Cl levam à reabsorção de líquido nos pulmões normais e danificados<sup>13,14</sup>.

O estresse pulmonar – decorrente de dano direto ou mediado por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) – é capaz de modular a atividade desses canais. Na realidade, lesão oxidante é uma possível etiologia da permeabilidade alveolar às proteínas plasmáticas. Nesse caso, os ERON podem modificar ou danificar os canais epiteliais de sódio, alterando o equilíbrio hídrico<sup>14-16</sup>. Em pacientes com EPC, um aumento na pressão venosa pulmonar e no átrio esquerdo (AE), que ocorre mais frequentemente a partir de uma pressão de enchimento elevada do VE, causa o aumento da pressão hidrostática nos capilares pulmonares. Segundo a equação de Starling, a pressão deve ser maior do que o valor normal da pressão coloidosmótica plasmática para que ocorra edema<sup>12,17,18</sup>.

A capacidade funcional do sistema linfático para remover o líquido extra varia entre pacientes e de acordo com a gravidade da doença. Essas características influenciam a taxa de acúmulo de líquido pulmonar em uma determinada elevação da pressão capilar pulmonar. Um aumento agudo na pressão capilar arterial pulmonar pode elevar a filtração de fluidos para o interstício pulmonar. A remoção linfática, não entanto, não aumenta de forma correspondente. Como resultado, pode ocorrer edema pulmonar com pressões capilares pulmonares baixas. Por outro lado, na presença de

pressão AE cronicamente elevada, a taxa de remoção linfática pode chegar a 200 mL/h, o que protege os pulmões do EPC. Nesse caso, os pacientes não desenvolvem EPC até que pressões capilares pulmonares significativamente mais altas sejam registradas<sup>19</sup>.

A causa mais comum de desconforto respiratório agudo (SDRA) – ou edema agudo pulmonar (EAP) não-cardiogênico – é caracterizada pela presença de lesão da barreira alvéolo-capilar na ausência de pressões capilares pulmonares elevadas. É causada por lesões pulmonares diretas, como, por exemplo, pneumonia ou indiretas, incluindo sepse. Outras condições que podem causar SDRA envolvem diminuição da pressão oncótica do plasma, causada por hipoalbuminemia; aumento da negatividade da pressão intersticial, como remoção rápida de pneumotórax, e insuficiência linfática, incluindo carcinomatose linfangítica, linfangite fibrosante ou transplante de pulmão. A hipoalbuminemia ocorre em diversas doenças, incluindo má absorção e desnutrição, doença renal, onde a perda de albumina ocorre através do glomérulo – por exemplo, síndrome nefrótica –, ou doenças hepáticas, onde há síntese inadequada de albumina<sup>9</sup>.

Embora o EPC geralmente ocorra na ausência de alteração na permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, a permeabilidade da parede capilar também pode ser afetada<sup>20</sup>. Um aumento repentino na pressão hidrostática capilar pulmonar – ou seja, edema pulmonar instantâneo – pode causar danos mecânicos na barreira alvéolo-capilar por meio de um processo conhecido como falha por estresse<sup>8</sup>. A estenose da artéria renal, especialmente quando bilateral, foi identificada como uma causa comum de edema pulmonar repentino<sup>7</sup>. Em caso de falha por tensão, tanto as pressões hidrostáticas quanto o aumento da permeabilidade aumentam a transferência de fluido para os espaços alveolares. A inflamação associada à falha por estresse, por sua vez, pode causar alterações no surfactante<sup>7,8,21</sup>.

Como resultado, há um aumento na permeabilidade, devido à perda do contato célula a célula mediado por junções estreitas, alterações na matriz extracelular (MEC) e disfunção do surfactante. Essa lesão tecidual aguda também é caracterizada pela superativação de leucócitos e plaquetas e uma resposta inflamatória desregulada com nível aumentado de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), sintetizado por macrófagos, células endoteliais e células epiteliais alveolares Tipo II<sup>22,23</sup>. Além disso, em pacientes com EPC associada à falha por estresse, os níveis de proteína surfactante no soro podem estar elevados<sup>12</sup>.

Outro aspecto importante que deve ser considerado é a regulação negativa dos canais epiteliais de sódio (ENaC) devido à hipóxia e hipercapnia<sup>24,25</sup>. A necrose celular e o acúmulo de líquidos também podem desencadear uma resposta inflamatória. Fatores celulares pró-apoptóticos, incluindo Bax, Caspase-3 e p53, são ativados no pulmão juntamente com alterações apoptóticas, como pode ser observado no lavado broncoalveolar (LBA)<sup>26,27</sup>. Outro mecanismo importante, subjacente ao edema pulmonar, é a ativação da via pró-apoptótica Fas/FasL. Foi demonstrado que o bloqueio da

ativação dessa via pode reduzir o dano alveolar e a formação de edema pulmonar<sup>28,29</sup>.

Vários estudos mostram que as citocinas, incluindo interleucina (IL) - 1 $\beta$ , IL-8 e TNF- $\alpha$ , estão envolvidas na lesão alveolar e na redução da depuração do líquido alveolar (AFC). Porém, mais estudos são necessários para investigar a fisiopatologia da lesão mecânica da barreira alvéolo-capilar, o que pode contribuir para o desenvolvimento e manutenção do edema pulmonar em alguns pacientes com EPC. O edema pulmonar leva à deterioração progressiva das trocas gasosas alveolares e à insuficiência respiratória. A fisiopatologia da insuficiência respiratória inclui aumento da água extravascular pulmonar, redução da complacência pulmonar e aumento da resistência das vias aéreas. Esses eventos resultam em aumento da respiração laboral. Além disso, também provocam alterações na relação ventilação-perfusão e no shunt intrapulmonar, que levam à hipoxemia arterial. O aumento do trabalho respiratório pode induzir uma respiração rápida e superficial, levando à hipercapnia<sup>30-32</sup>.

### **3. ETIOLOGIA**

Pacientes com EPC representam uma população heterogênea, sendo a doença mais comumente relacionada à disfunção cardíaca esquerda. Porém, uma série de outras condições podem promover seu desenvolvimento, causando, conseqüentemente, pressões de enchimento cardíaca elevadas mesmo sem doença cardíaca. Eles incluem sobrecarga hídrica primária, hipertensão grave – particularmente hipertensão renovascular – e doença renal grave. Em pacientes com insuficiência renal dependente de hemodiálise, a EPC é considerada resultado do não cumprimento de restrições alimentares ou de sessões de hemodiálise. A disfunção cardíaca esquerda que resulta em EPC inclui as seguintes condições<sup>33</sup>:

1. insuficiência cardíaca sistólica;
2. insuficiência cardíaca diastólica;
3. insuficiência cardíaca relacionada à doença valvar do lado esquerdo;
- e
4. insuficiência cardíaca relacionada a arritmias.

Cerca de 50% dos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca (IC) são caracterizados por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada (FEVE >50%), enquanto os demais apresentam IC com fração de ejeção reduzida (FEVE  $\leq$ 40%) ou IC com fração de ejeção intermediária (FEVE 41 a 50%). A IC sistólica é caracterizada por redução da FEVE. As causas comuns de FEVE reduzida incluem doença arterial coronariana, hipertensão de longa data, cardiomiopatia dilatada idiopática, miocardite viral, doença cardíaca valvular progressiva – ou seja, regurgitação aórtica e mitral, estenose aórtica –, cardiomiopatia de takotsubo e toxinas como álcool, cocaína e agentes quimioterápicos<sup>33</sup>.

Os efeitos cardiotoxicos das antraciclina não são completamente compreendidos. A teoria mais aceita é a formação de complexos antraciclina-ferro, que estimulam a formação de radicais livres. A patogênese da cardiotoxicidade do trastuzumabe parece estar relacionada ao bloqueio dos sinais do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) nos miócitos cardíacos, que são essenciais para o reparo dos miócitos cardíacos. A cisplatina pode causar hipertensão arterial grave, capaz de desencadear problemas cardíacos. A disfunção diastólica, por sua vez, se refere ao aumento da rigidez ventricular e ao comprometimento do relaxamento, impedindo o enchimento ventricular durante a diástole. Com a diminuição da complacência, é necessária uma pressão diastólica elevada para atingir um volume sistólico semelhante. A FEVE é frequentemente preservada. Apesar da contratilidade normal do VE, o débito cardíaco pode estar reduzido<sup>34</sup>.

As causas mais comuns de disfunção diastólica são as doenças crônicas, como hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda. Outras causas incluem cardiomiopatia hipertrófica e doenças infiltrativas – sarcoidose e amiloidose. Anormalidades diastólicas também podem ser provocadas por pericardite constrictiva e tamponamento. A isquemia miocárdica é capaz de piorar agudamente a disfunção diastólica, resultando em disfunção sistólica. Com mecanismo semelhante, a contusão miocárdica induz disfunção sistólica e diastólica<sup>34</sup>.

As doenças valvares do lado esquerdo que podem causar EPC incluem estenose e regurgitação. A estenose aórtica crítica resulta em obstrução crônica do fluxo de saída do VE associada à hipertrofia do VE, o que diminui a complacência ventricular e pode eventualmente gerar disfunção diastólica e sistólica. A obstrução crônica ao fluxo atrial decorrente da estenose mitral eleva a pressão atrial esquerda. Pacientes com estenose mitral leve ou moderada são frequentemente assintomáticos devido à lenta progressão da condição, o que permite a adaptação dos pacientes a esta patologia<sup>34</sup>.

Porém, condições que causam elevação da frequência cardíaca e diminuição do tempo de enchimento diastólico, como exercício ou fibrilação atrial com resposta ventricular rápida, podem resultar em elevações abruptas das pressões atriais esquerdas e EPC. Tanto a insuficiência aórtica ou mitral crônica quanto a aguda causam sobrecarga de volume do VE, elevando a pressão diastólica final do VE e a pressão do AE, o que também pode resultar em EPC. A ruptura do septo ventricular pode causar EPC pelo mesmo mecanismo. As taquiarritmias, por sua vez, estimulam o desenvolvimento de EPC, enquanto a fibrilação atrial rápida e a taquicardia ventricular de início recente reduzem o tempo de enchimento diastólico do ECP, ocasionando uma possível elevação abrupta da pressão do AE<sup>34</sup>.

Embora a maioria dos pacientes com EPC seja internada por causa do agravamento da IC crônica, outros apresentam IC pela primeira vez. A descompensação da IC crônica pode ocorrer sem a presença de fatores

precipitantes conhecidos, mas acontece mais frequentemente com a existência de um ou mais fatores. Vários fatores precipitantes podem coexistir e interagir entre si, estimulando ainda mais episódio de EPC<sup>35</sup>.

#### **4. MANIFESTAÇÕES E DIAGNÓSTICO**

As apresentações clínicas da IC aguda descompensada podem ser classificadas com base na adequação da perfusão periférica – quente vs. frio – e na presença de congestão – seca vs. úmida –, auxiliando o prognóstico e facilitando o manejo clínico. Uma minoria de pacientes com IC aguda descompensada (menos de 20%) apresenta um perfil clínico frio e úmido, caracterizado por EPC associado a choque cardiogênico, o que representa risco maior de morte<sup>36</sup>.

##### **4.1 HISTÓRIA E EXAME FÍSICO**

Muitos pacientes com IC crônica relatam que os sintomas pioraram progressivamente nos dias e semanas anteriores. Em um número pequeno de pacientes, um episódio de EPC pode ser a primeira apresentação de IC. As manifestações clínicas mais comuns são dispneia e sudorese profusa. A tosse é uma das principais queixas e pode ser um indício precoce de agravamento do EP. Expectoração rosada e espumosa pode estar presente em pacientes com doença grave. Outros sinais de hipoxemia grave podem incluir sintomas neurológicos como confusão, ansiedade e desorientação. A alteração do estado mental também pode ser causada pela hipercapnia<sup>36</sup>.

Entre os achados físicos frequentes é possível destacar taquipneia, taquicardia e distensão venosa jugular. Os pacientes geralmente parecem ansiosos e manifestam sudorese com cianose dos lábios. A taquipneia ser associada ao uso de músculos respiratórios auxiliares. A ausculta dos pulmões, muitas vezes, revela estertores finos e crepitantes, mas também podem estar presentes sibilos. Os estertores são ouvidos, a princípio, nas bases e progredem para os ápices à medida que a condição piora<sup>36</sup>.

A ausência de estertores não implica falta de elevação da pressão venosa pulmonar, enquanto a redução da entrada de ar nas bases pulmonares é, na maioria dos casos, provocada por derrame pleural, que costuma ser mais frequente na cavidade pleural direita do que na esquerda. Embora a ausculta cardíaca possa ser desafiadora em um cenário agudo, quando anormalidades valvares resultam em EPC, sopros podem ser audíveis. A ausculta de sopros, por sua vez, pode auxiliar no diagnóstico de valvopatias agudas que se manifestam com EPC<sup>36</sup>.

A detecção inicial de hipóxia e a resposta do paciente à oxigenação adicional e outros tratamentos são identificadas por meio de oximetria de pulso antes do tratamento. A saturação de oxigênio no ar ambiente é geralmente inferior a 90%. A hipertensão está presente devido ao estado hiperadrenérgico. Mas, quando a pressão arterial está muito elevada, é mais provável que seja um fator importante que contribui para o edema pulmonar, e não a consequência da doença<sup>37</sup>.

Caso a hipotensão prevaleça, isso pode indicar disfunção sistólica ventricular esquerda grave e o choque cardiogênico deve ser considerado. A baixa perfusão também é caracterizada por declínio na produção de urina, extremidades frias, palidez ou manchas na pele e diminuição do funcionamento cognitivo. As manchas na pele na apresentação são um preditor independente de um risco aumentado de mortalidade hospitalar. Hepatomegalia, refluxo hepatojugular, ascite e edema periférico são identificados em pacientes com insuficiência ventricular direita concomitante. Na IC crônica, normalmente coexistem edema periférico e pulmonar. O edema nas pernas é mais evidente em ambas as pernas, principalmente na região pré-tibial e tornozelos em pacientes ambulatoriais. Edema sacral e superior da coxa pode ser observado em pacientes acamados<sup>36,37</sup>.

## **4.2 TESTES DIAGNÓSTICOS**

O diagnóstico de EPC se baseia principalmente em sinais e sintomas, sendo apoiado por métodos de investigação. Nenhum teste definitivo está disponível para o diagnóstico da doença, mas clinicamente, testes simples e complexos podem ser utilizados para a busca do diagnóstico e a etiologia relacionada. Os testes iniciais correspondem a eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, radiografia de tórax, ultrassonografia pulmonar e exames laboratoriais, incluindo gasometria arterial (ABG) e enzimas cardíacas. O ecocardiograma à beira do leito é importante para determinar a etiologia do EPC, enquanto níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP) devem ser avaliados quando o diagnóstico de IC é incerto<sup>37</sup>.

A ultrassonografia pulmonar transtorácica pode detectar EPC identificando linhas B, também conhecidas como “caudas de cometa”, que representam edema alvéolo-intersticial e são artefatos verticais de reverberação hiperecoica presentes da linha pleural até a parte inferior da tela<sup>36,38,39</sup>. A extensão do edema está correlacionada com o número de linhas B, relacionado com água pulmonar extravascular e pressões de cunha<sup>40</sup>, além de ser capaz de prever níveis de BNP superiores a 400 pg/mL e resultados adversos<sup>41</sup>. O exame também revela se há presença de derrame pleural e se a veia cava inferior colapsa, sinalizando sobrecarga de líquidos. Suas limitações, no entanto, incluem dependência técnica e especificidade limitada na identificação de edema pulmonar<sup>42</sup>.

Recomendada para avaliar a função sistólica e diastólica do VE em pacientes com IC crônica, a ecocardiografia, por sua vez, apresenta estratégias de manejo diferenciadas conforme o paciente – ou seja, no caso ou não tem da presença de IC com FEVE reduzida ( $FEVE \leq 40\%$ ) vs. presença de IC com FEVE preservada. Também é recomendada para avaliar a função valvar e avaliar doença pericárdica. Além disso, novas anormalidades da contratilidade parietal podem sugerir infarto agudo do miocárdio<sup>42</sup>.



O BNP é um neuro-hormônio cardíaco secretado pelos ventrículos sob pressão e estresse aumentados. Trata-se de um dos mecanismos compensatórios do IC, que resulta na excreção renal de sódio e água e na redução da resistência vascular sistêmica. Estudos observacionais e ensaios clínicos demonstraram a importância do valor diagnóstico das medições do BNP na diferenciação da IC de outras causas pulmonares de dispneia<sup>43</sup>, sendo os valores plasmáticos de BNP da maioria dos pacientes dispneicos com IC superiores a 400 pg/mL<sup>35</sup>.

O teste é menos confiável em casos de níveis moderados de BNP – cerca de 200 a 400 pg/mL. Na realidade, muitas condições – como disfunção renal, sepse, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), embolia pulmonar e fibrilação atrial – aumentam significativamente os níveis de BNP. Por outro lado, níveis baixos de BNP (<100 pg/mL) geralmente excluem EPC, embora valores baixos sejam ocasionalmente encontrados em alguns pacientes com dispneia associada à IC<sup>35</sup>.

O cateterismo arterial pulmonar usando um cateter de Swan-Ganz ajuda a diferenciar EPC de EPNC, registrando uma pressão capilar pulmonar (PCP) geralmente correspondente a >18 mmHg em EPC e a <18 mm Hg na EPNC. O uso rotineiro do cateter de Swan-Ganz em pacientes com EPC não é necessário. É recomendado apenas para pacientes com EPC com sintomas persistentes e/ou quando o diagnóstico é incerto<sup>44,45</sup>.

#### **4.2.1 Manifestações radiográficas comuns de edema pulmonar**

A radiografia de tórax é necessária para a avaliação do edema pulmonar, auxiliando na diferenciação entre EPC e edema pulmonar não cardiogênico (EPNC). As características descritas nas radiografias de tórax têm apenas especificidade moderada (75 a 83%) e baixa sensibilidade (50 a 68%) no diagnóstico de EPC<sup>38</sup>. Trata-se de um dos testes diagnósticos mais comumente realizados e demonstrou correlação com o status do volume, volume sanguíneo total e outros indicadores de insuficiência cardíaca<sup>46-49</sup>.

Uma das primeiras manifestações de edema pulmonar hidrostático na radiografia torácica é o aumento da largura do pedículo vascular, definido como o mediastino superior logo acima do arco aórtico, e a cefalização dos vasos pulmonares. A cefalização é relacionada à redistribuição de sangue nos vasos do lobo superior e pode ser diagnosticada quando as veias do lobo superior têm diâmetro igual ou maior em relação às veias do lobo inferior. Tanto a cefalização quanto o aumento do pedículo vascular são manifestações de hipertensão venosa pulmonar. Embora esses achados sejam comumente observados no edema pulmonar hidrostático, eles não são comumente observados no edema de permeabilidade<sup>47,48</sup>.

À medida que a pressão hidrostática aumenta para 20-25 mmHg, o fluido é conduzido do espaço intravascular para o interstício circundante. O interstício pulmonar se expande e apresenta diversas manifestações na radiografia torácica, incluindo espessamento das fissuras interlobulares, manguito peribroncovascular e borrão ou indistinção das paredes dos vasos

pulmonares. O manguito peribrônquico é melhor visualizado centralmente, onde as vias aéreas são maiores e o manguito será mais pronunciado devido ao aumento da complacência do interstício ao redor da vasculatura central<sup>49</sup>.

A inundação do interstício afeta não apenas o interstício peribrônquico no centro do lóbulo pulmonar secundário, mas também o interstício ao redor da periferia do lóbulo pulmonar secundário, geralmente referido como interstício septal interlobular. As linhas de Kerley são uma manifestação de fluido expandindo o interstício septal interlobular. As linhas Kerley B são opacidades lineares < 2 mm de comprimento, identificadas perifericamente, orientadas perpendicularmente à superfície pleural, representando ingurgitamento dos septos interlobulares. As linhas Kerley A se estendem obliquamente da periferia em direção aos hilos e são uma manifestação de líquido nos vasos linfáticos anastomóticos, que conectam os vasos linfáticos peribrônquicos centrais com os vasos linfáticos periféricos que correm ao longo dos septos interlobulares<sup>49</sup>.

Na tomografia computadorizada (TC), o ingurgitamento vascular e a cefalização estão presentes e podem ser mais aparentes nas imagens reconstruídas coronal. Porém, o edema intersticial é facilmente aparente nas imagens axiais, manifestando-se como espessamento do interstício ao longo da periferia do lóbulo pulmonar secundário, também denominado espessamento do septo. Os vasos linfáticos que correm ao longo dos feixes broncovasculares também ficam ingurgitados e se manifestam como espessamento dos feixes broncovasculares. Eventualmente, o fluido preenche os alvéolos, o que produz opacidade em vidro fosco na TC. À medida que este processo prossegue, poderá também se observar uma franca consolidação<sup>49</sup>.

#### **4.2.2 Manifestações radiográficas incomuns de edema pulmonar**

Embora os achados comuns de edema pulmonar sejam caracterizados por cefalização dos vasos, opacidades em vidro fosco simétricas bilaterais, espessamento septal e linhas de Kerley, outras manifestações menos comuns foram descritas. O edema pulmonar assimétrico e/ou unilateral é uma das manifestações descrita em muitos contextos diferentes, incluindo posição de decúbito por longos períodos de tempo, enfisema com doença bolhosa, regurgitação valvar mitral grave, edema pulmonar de reexpansão e oclusão da veia pulmonar. Nesse cenário, a tomografia computadorizada transversal pode ser útil para avaliar melhor as anormalidades radiológicas<sup>49</sup>.

### **5. TRATAMENTO**

#### **5.1 OXIGÊNIO SUPLEMENTAR E VENTILAÇÃO ASSISTIDA**

De acordo com a necessidade do paciente, a oxigenoterapia suplementar e a ventilação assistida devem ser fornecidas para tratar a hipoxemia ( $SpO_2 < 90\%$ ). O oxigênio, no entanto, não é recomendado como

terapia de rotina em pacientes sem hipoxemia, pois pode causar vasoconstrição e redução do débito cardíaco<sup>50-52</sup>. No caso de desconforto respiratório, acidose respiratória e/ou hipóxia persistentes na oxigenoterapia, o teste de ventilação não invasiva (VNI) – pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou VNI de dois níveis – é recomendado se não houver contraindicações ao método. A abordagem é apoiada por meta-análises e pequenos ensaios randomizados em pacientes com EPC, indicando que a VNI melhora os índices clínicos e laboratoriais de insuficiência respiratória aguda (IRA) – incluindo, frequência cardíaca, dispneia, hipercapnia, acidose – e diminui a necessidade de intubação<sup>53-56</sup>.

Dados de uma meta-análise de 13 ensaios indicaram que pacientes com EPC que receberam VNI e tratamento padrão registraram uma mortalidade hospitalar menor do que aqueles que receberam apenas tratamento padrão. Os resultados, no entanto, mostraram que o tratamento com VNI foi associado apenas a uma tendência de melhoria da mortalidade que não alcançou significância estatística. O VNI também não exerceu nenhum impacto no tempo de internação desses pacientes<sup>57,58</sup>.

Um ensaio randomizado que comparou o VNI de dois níveis com a CPAP não encontrou diferenças significativas na mortalidade ou na incidência de intubações, embora o desconforto respiratório dos pacientes tenha indicado uma melhora mais rápida após o VNI de dois níveis<sup>59-61</sup>. A partir dessas constatações, diretrizes recomendam VNI de dois níveis ou CPAP para pacientes com IRA devido a EPC. Na prática clínica, para pacientes com EPC, recomenda-se uma tentativa de VNI, geralmente com CPAP, como terapia inicial. A VNI de dois níveis pode ser particularmente benéfica em pacientes com hipercapnia. Pacientes com IRA, por sua vez, devem ser intubados para ventilação mecânica invasiva se não melhorarem com a VNI (dentro de 2 horas) ou se não tolerarem a VNI<sup>61</sup>.

## **5.2 TERAPIA DIURÉTICA**

Os diuréticos de alça intravenosos (furosemida) são considerados a base do tratamento do EPC. Pacientes acometidos geralmente apresentam sobrecarga de volume. Consequentemente, a remoção de líquidos com diuréticos intravenosos pode melhorar os sintomas e a oxigenação, mesmo no cenário menos típico em que o EPC ocorre sem sobrecarga grave de volume, como, por exemplo, na emergência hipertensiva, na insuficiência valvular aórtica ou mitral aguda. Embora a segurança e eficácia da terapia diurética não tenham sido comprovadas em ensaios randomizados, uma extensa experiência observacional mostrou que eles são úteis para o tratamento bem-sucedido da maioria dos pacientes com EPC<sup>62</sup>.

Iniciar o tratamento diurético intravenoso também pode melhorar os resultados hospitalares. As exceções nas quais pode ser necessário algum atraso no uso de diuréticos incluem pacientes com hipotensão grave ou choque cardiogênico. Esses pacientes podem não ter pressões de enchimento adequadas do VE e um aumento da diurese pode ter um efeito

negativo. Por outro lado, a diurese deve ser aumentada cuidadosamente em pacientes com estenose aórtica e sobrecarga de volume<sup>62</sup>.

Ao reduzir o volume intravascular, a diurese diminui as pressões venosas centrais e capilares pulmonares. Além disso, a furosemida também tem um efeito inicial semelhante ao da morfina, que causa vasodilatação e pode diminuir a congestão pulmonar antes do início da diurese<sup>63</sup>. A administração intravenosa em vez da oral é recomendada, devido a maior e mais consistente biodisponibilidade do medicamento. As doses de furosemida devem ser individualizadas de acordo com o estado e a resposta do paciente. A ultrafiltração (UF) ou os inotrópicos devem ser levados em consideração se a congestão significativa persistir e a diurese adequada não puder ser alcançada<sup>64</sup>.

### **5.3 ULTRAFILTRAÇÃO**

A ultrafiltração é um procedimento de remoção de fluidos particularmente útil em pacientes com disfunção renal e resistência aos diuréticos. Um ensaio randomizado demonstrou que a ultrafiltração foi superior ao uso de diuréticos intravenosos no controle da perda líquida de líquidos e na reinternação em pacientes hipervolêmicos com IC. Esses achados sugerem que a ultrafiltração deve ser considerada em pacientes com sobrecarga de volume e ECP que não responderam bem a doses moderadas a altas de terapia diurética ou nos quais os efeitos colaterais desse tratamento – como, por exemplo, disfunção renal – não permitem o início de diuréticos ou torná-los ineficazes<sup>65</sup>.

### **5.4 TERAPIA VASODILATADORA**

Em pacientes com EPC, podem ser necessários vasodilatadores para reduzir as altas pressões de enchimento e/ou pós-carga do VE. Porém, o uso rotineiro de vasodilatadores deve ser evitado nesses pacientes, pois não melhora o resultado. A seleção de um vasodilatador depende da hemodinâmica subjacente. Para pacientes que não respondem bem aos diuréticos, uma terapia vasodilatadora que reduz principalmente o tônus venoso, como o uso de nitroglicerina, por exemplo, pode ser administrada como complemento à terapia diurética. Para indivíduos que necessitam de redução da pós-carga, se recomenda o uso de um vasodilatador que reduza o tônus arterial – a exemplo do nitroprussiato –, correspondente à hipertensão grave, regurgitação mitral aguda ou regurgitação aórtica aguda. A dose dos vasodilatadores deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente. Em pacientes com infarto do ventrículo direito ou estenose aórtica, esses medicamentos devem ser evitados ou utilizados com cautela. Eles também devem ser reduzidos ou interrompidos totalmente se houver desenvolvimento de hipotensão sintomática<sup>66</sup>.

## **5.5 MANEJO DE ARRITMIAS**

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia comum, principalmente em pacientes com IC. Muitas vezes é difícil determinar se ela se trata da causa ou é resultado da IC. A IC aguda pode ocasionar FA, devido ao aumento da pressão atrial esquerda e do estresse na parede. A FA, por sua vez, pode causar IC aguda, principalmente se a resposta ventricular for rápida. Por outro lado, pode ser crônica e não estar diretamente relacionada com a descompensação aguda da IC<sup>65-67</sup>.

O tratamento da FA depende de ela estar ou não associada a instabilidade hemodinâmica significativa e de se considerar ou não que ela seja o fator precipitante da descompensação da IC. Seu manejo começa com o controle da frequência e a tomada de decisão precoce quanto à necessidade de cardioversão. Caso a opção seja realizar uma cardioversão de emergência, o risco de evento tromboembólico precisa ser considerado. Se a cardioversão ocorrer dentro de 48 horas após o início da FA, o risco tromboembólico parece ser muito baixo. A anticoagulação antes da cardioversão – como, por exemplo, o uso de heparina intravenosa – é obrigatória para pacientes nos quais a cardioversão ocorrerá mais de 48 horas após o início da FA ou quando a duração for desconhecida<sup>65-67</sup>.

Em pacientes com FEVE preservada, o controle da frequência pode ser alcançado com a administração de betabloqueadores. Em pacientes que não podem receber um betabloqueador ou que não têm a frequência adequadamente controlada, apesar da dose máxima tolerada, a digoxina pode ser considerada, assim como a amiodarona, que é mais fácil de manusear, embora com maior risco de retorno ao ritmo sinusal, mesmo naqueles pacientes que deve ser anticoagulado<sup>65-67</sup>.

## **5.6 MANEJO DE PACIENTES HIPOTENSOS**

Pacientes com EPC e hipotensão merecem consideração especial. Nesse caso, o objetivo da terapia é manter a perfusão sistêmica e preservar o desempenho do órgão-alvo. A abordagem terapêutica difere para IC com fração de ejeção reduzida (ou seja,  $\leq 40\%$ ) e IC com fração de ejeção preservada. Em pacientes com fração de ejeção reduzida, é recomendada a administração de um inotrópico – ou seja, dobutamina e/ou milrinona – em caso de pressão arterial sistólica  $< 85\text{--}90$  mmHg ou evidência de choque – como, por exemplo, extremidades frias, pressão de pulso estreita, baixa concentração urinária – e evidência de pré-carga adequada<sup>68</sup>.

O uso de epinefrina ou levosimendana – como alternativa à dobutamina e milrinona – é controverso. O uso de epinefrina no tratamento do choque cardiogênico tem sido associado a resultados prejudiciais<sup>69,70</sup>. O levosimendana é um sensibilizador de cálcio que aumenta a contratilidade sem aumentar a demanda miocárdica de oxigênio. Não é um agente arritmogênico e também aumenta a reserva de fluxo coronariano. Dados de um estudo clínico randomizado – o ensaio Survival of Patient With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE) –, no

entanto, não demonstrou nenhum benefício de mortalidade com o uso de levosimendana em comparação com dobutamina em pacientes com IC aguda descompensada<sup>71,72</sup>.

Devido ao seu impacto inotrópico negativo, os betabloqueadores devem ser interrompidos em pacientes com EPC e hipotensão. Da mesma forma, a ivabradina não deve ser utilizada no tratamento de taquicardia causada por choque cardiogênico. Considerando que a milrinona e o levosimendana não atuam por meio dos receptores beta, os seus efeitos não são tão reduzidos como os da dobutamina pela terapêutica concomitante com betabloqueadores<sup>71,72</sup>.

Em caso de choque persistente, um vasopressor – ou seja, o uso de norepinefrina – pode ser necessário como medida temporária para apoiar a perfusão de órgãos vitais, embora isso ocorra em decorrência do aumento da pós-carga do VE. A monitorização invasiva, incluindo um cateter de artéria pulmonar, pode ser útil nesses pacientes. Pacientes com fração de ejeção preservada apresentando hipotensão e evidência de pré-carga adequada, por sua vez, necessitam de vasopressor e não devem receber terapia inotrópica. A avaliação do status do volume intravascular é fundamental para determinar a necessidade de diurese e/ou hidratação<sup>71,72</sup>.

Nos casos que desenvolvem hipotensão com obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE – como, por exemplo alguns pacientes com cardiomiopatia hipertrófica –, o tratamento pode incluir a administração de um betabloqueador, um vasopressor – como fenilefrina ou norepinefrina – e hidratação suave. Apesar da terapia farmacológica adequada com vasopressores e inotrópicos, para pacientes selecionados com comprometimento hemodinâmico agudo grave, o suporte mecânico não durável – incluindo o uso de bomba de balão intra-aórtico (BIA), oxigenador de membrana circulatória extracorpórea (ECMO) ou dispositivos de assistência ventricular extracorpórea – pode ser considerado uma opção como uma ponte para a decisão ou ponte para a recuperação<sup>71,72</sup>.

## **5.7 ESTRATÉGIAS ADICIONAIS DE GESTÃO**

Considerações relacionadas à ruptura aguda da barreira – capaz de causar mais formação de fluidos e colapso alveolar – podem resultar em estratégias de manejo adicionais, incluindo o uso de beta-agonistas e pentoxifilina. Níveis aumentados de proteína surfactante B na circulação podem ajudar a identificar pacientes com EPC em risco de respostas inadequadas à terapia médica, devido à lesão mecânica na barreira alvéolo-capilar<sup>72</sup>.

Agonistas beta-2 adrenérgicos de curta ação – como, por exemplo, albuterol – foram avaliados em estudos como uma possível intervenção terapêutica na SDRA e em pacientes com IC estável. Teoricamente, os beta-agonistas podem melhorar a depuração de fluidos, reduzir a permeabilidade vascular pulmonar, aumentar a secreção de surfactante e ter efeitos anti-inflamatórios. Em estudo, Lee<sup>72</sup> destacou os resultados mistos de estudos

que tratam pacientes com agonistas beta-2 adrenérgicos com SDRA. Alguns estudos relataram melhorias na resolução do edema com o uso de agonistas beta-2, mas outros descobriram que esse tratamento pode ocasionar mais danos aos tecidos. Os agonistas beta-2 não melhoraram os resultados em pacientes com SDRA.

Estudos mais recentes descobriram que o albuterol pode reduzir com segurança o líquido pulmonar extravascular em pacientes com IC estável, sem complicações. Os principais mecanismos pelos quais o albuterol reduz o fluido pulmonar são o aumento da drenagem linfática, a ativação dos canais epiteliais de sódio nas células alveolares tipo I e II e o aumento da drenagem linfática. Porém, os agonistas beta-2 ainda não foram estudados em pacientes com EPC<sup>73</sup>.

Uma meta-análise relacionada à pentoxifilina administrada após o diagnóstico de IC relatou uma mortalidade por todas as causas 4 vezes menor, correspondente a uma redução de 18,3% para 5,4%<sup>74</sup>. O impacto satisfatório nos resultados dos pacientes estava originalmente relacionado ao bloqueio da síntese de TNF-alfa, mas dados de um estudo de revisão sugerem que as outras propriedades imunomoduladoras do medicamento explicam seu benefício<sup>75</sup>. Essa constatação é apoiada por dados de um estudo em que pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática com níveis basais elevados de PCR tinham maior probabilidade de responder à pentoxifilina<sup>13</sup>. No entanto, são necessários mais estudos que investiguem o papel da pentoxifilina na redução do dano pulmonar em pacientes com EPC<sup>9</sup>.

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i), por sua vez, foram introduzidos no tratamento da insuficiência cardíaca. A dapagliflozina e a empagliflozina reduzem o risco de hospitalização por IC, assim como a morte cardiovascular causada por ela. Seu mecanismo de ação na IC, no entanto, ainda não foi esclarecido. Os SGLT2i conquistaram a quarta posição entre os pilares da terapia médica para IC, ao lado do sacubitril-valsartana, dos betabloqueadores baseados em evidências e dos antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Esses medicamentos devem ser considerados para o tratamento de pacientes sintomáticos em toda a gama de fenótipos de IC, incluindo indivíduos hospitalizados com IC. O vericiguat, por sua vez, beneficia pacientes de alto risco com piora do quadro clínico de IC. A maioria dos hospitalizados com IC pode ser titulada para altas doses de GDMT em semanas, e essa abordagem reduz a probabilidade de resultados adversos de IC<sup>74-76</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, et al. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958–3968.

2. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, et al. EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725–2736.
3. Crane SD. Epidemiology, treatment and outcome of acidotic, acute, cardiogenic pulmonary oedema presenting to an emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2002;9(4):320–324.
4. Wiener RS, Moses HW, Richeson JF, Gatewood RP Jr. Hospital and long-term survival of patients with acute pulmonary edema associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987;60(1):33–35.
5. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2788–2796.
6. Rocca E, Zanza C, Longhitano Y, Piccolella F, Romenskaya T, Racca F, Savioli G, Saviano A, Piccioni A, Mongodi S. Lung Ultrasound in Critical Care and Emergency Medicine: Clinical Review. *Adv Respir Med*. 2023;91(4):203–223.
7. Dobbe L, Rahman R, Elmassry M, Paz P, Nugent K. Cardiogenic Pulmonary Edema. *Am J Med Sci*. 2019;358(6):389–397.
8. Gri N, Longhitano Y, Zanza C, Monticone V, Fuschi D, Piccioni A, Bellou A, Esposito C, Ceresa IF, Savioli G. Acute Oncologic Complications: Clinical-Therapeutic Management in Critical Care and Emergency Departments. *Curr Oncol*. 2023;30(6):7315–7334.
9. Zanza C, Facelli V, Romenskaya T, Bottinelli M, Caputo G, Piccioni A, Franceschi F, Saviano A, Ojetti V, Savioli G, et al. Lactic Acidosis Related to Pharmacotherapy and Human Diseases. *Pharmaceuticals*. 2022;15(4):1496.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240–e327.
11. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P, Antonelli M, Brozek J, Conti G, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602426.
12. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Grant RL, Aylward PE, Bersten AD. Prolonged alveolocapillary barrier damage after acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1060–1067.



13. Sliwa K, Woodiwiss A, Libhaber E, Zhanje F, Libhaber C, Motara R, Essop R. C-reactive protein predicts response to pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):731–734.
14. Shaw SM, Shah MK, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):113–118.
15. Herrero R, Sanchez G. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann Transl Med*. 2018;6(1):32.
16. Iles KE, Song W, Miller DW, Dickinson DA, Matalon S. Reactive species and pulmonary edema. *Expert Rev Respir Med*. 2009;3(5):487–496
17. Racca F, Longhitano Y, Zanza C, Draisci G, Stoia PA, Gollo E, Maio M, Grattarola C, Astuto M, Vaschetto R, et al. Peri-Partum respiratory management in neuro-muscular disorders (IT-NEUMA-Pregn study): A proposal by an Italian panel and a call for an international collaboration. *Pulmonology*. 2023;S2531-0437.
18. Murray JF. Pulmonary edema: Pathophysiology and diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(2):155–160.
19. Szidon JP. Pathophysiology of the congested lung. *Cardiol Clin*. 1989;7(1):39–48.
20. Gropper MA, Wiener-Kronish JP, Hashimoto S. Acute cardiogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med*. 1994;15(3):501–515.
21. Günther A, Siebert C, Schmidt R, Ziegler S, Grimminger F, Yabut M, Temmesfeld B, Walmrath D, Morr H, Seeger W. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):176–184.
22. Wang HC, Zentner MD, Deng HT, Kim KJ, Wu R, Yang PC, Ann DK. Oxidative stress disrupts glucocorticoid hormone-dependent transcription of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel-subunit in lung epithelial cells through ERK-dependent and thioredoxin-sensitive pathways. *J Biol Chem*. 2000;275(11):8600–8609.
23. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2731–2740.
24. Zemans RL, Matthay MA. Bench-to-bedside review: The role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care*. 2004;8(6):469–477.
25. Vivona ML, Matthay M, Chabaud MB, Friedlander G, Clerici C. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: Reversal by  $\beta$ -adrenergic agonist treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(5):554–561.
26. Roux J, Kawakatsu H, Gartland B, Pespeni M, Sheppard D, Matthay MA, Canessa CM, Pittet JF. Interleukin-1 decreases expression of the epithelial

sodium channel-subunit in alveolar epithelial cells via a p38 MAPK-dependent signaling pathway. *J Biol Chem*. 2005;280(21):18579–18589.

27. Herrero R, Kajikawa O, Matute-Bello G, Wang Y, Hagimoto N, Mongovin S, Wong V, Park DR, Brot N, Heinecke JW, et al. The biological activity of FasL in human and mouse lungs is determined by the structure of its stalk region. *J Clin Invest*. 2011;121(3):1174–1190.

28. Herrero R, Tanino M, Smith LS, Kajikawa O, Wong VA, Mongovin S, Matute-Bello G, Martin TR. The Fas/FasL pathway impairs the alveolar fluid clearance in mouse lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(5):L377–L388.

29. Perl M, Lomas-Neira J, Chung CS, Ayala A. Epithelial cell apoptosis and neutrophil recruitment in acute lung injury—a unifying hypothesis? What we have learned from small interfering RNAs. *Mol Med*. 2008;14(7-8):465–475.

30. Elia N, Tapponnier M, Matthay MA, Hamacher J, Pache JC, Bründler MA, Totsch M, De Baetselier P, Fransen L, Fukuda N, et al. Functional identification of the alveolar edema reabsorption activity of murine tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1043–1050.

31. Dagenais A, Fréchette R, Yamagata Y, Yamagata T, Carmel JF, Clermont ME, Brochiero E, Massé C, Berthiaume Y. Downregulation of ENaC activity and expression by TNF- $\alpha$  in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286(2):L301–L311.

32. Lee KS, Choi YH, Kim YS, Baik SH, Oh YJ, Sheen SS, Park JH, Hwang SC, Park KJ. Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from ARDS patients with regard to apoptosis. *Respir Med*. 2008;102(3):464–469.

33. Alwi I. Diagnosis and management of cardiogenic pulmonary edema. *Acta Medica Indones*. 2010;42:176–184.

34. Piper SE, McDonagh TA. Chemotherapy-related Cardiomyopathy. *Eur Cardiol*. 2015;10:19–24.

35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.

36. Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, Dankoff J, Barbic D. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2014;21(8):843–852.

37. Thomas SS, Nohria A. Hemodynamic classifications of acute heart failure and their clinical application—An update. *Circ J*. 2012;76(2):278–286.

38. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller MD, Revelly JP, Chiolero R, Vock P, Wicky S. Clinical and radiologic features of pulmonary edema. *Radiographics*. 1999;19(6):1507-1531.
39. Attias D, Mansencal N, Auvert B, Vieillard-Baron A, Delos A, Lacombe P, N'Guetta R, Jardin F, Dubourg O. Prevalence, characteristics, and outcomes of patients presenting with cardiogenic unilateral pulmonary edema. *Circulation*. 2010;122(11):1109-1115.
40. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, Picano E. "Ultrasound comet-tail images": A marker of pulmonary edema: A comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest*. 2005;127(5):1690-1695.
41. Coiro S, Porot G, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Tritto I, Huttin O, Lemoine S, Sadoul N, Donal E, et al. Prognostic value of pulmonary congestion assessed by lung ultrasound imaging during heart failure hospitalisation: A two-centre cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:43972.
42. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-591.
43. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-167.
44. Heart Failure Society of America; Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010;16(6):e1-e2.
45. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, 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;119(14):e391-e479.
46. Ketai L, Godwin D. A New View of Pulmonary Edema and Respiratory Distress Syndrome. *J Thorac Imaging*. 1998;13(3):147-171.

47. Ely EW, Haponik EF. Using the Chest Radiograph to Determine Intravascular Volume Status: The Role of Vascular Pedicle Width. *Chest*. 2002;121(3):942-950.
48. Milne E, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *Am J Roentgenol*. 1985;144(5):879-894.
49. Bhattacharya J, Gropper MA, Staub NC. Interstitial fluid pressure gradient measured by micropuncture in excised dog lung. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;56(1):271-277.
50. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2010;96(7):533-538.
51. Racca F, Geraci C, Cremascoli L, Ruvolo D, Piccolella F, Romenskaya T, Longhitano Y, Martuscelli E, Saviano A, Savioli G, et al. Invasive Mechanical Ventilation in Traumatic Brain Injured Patients with Acute Respiratory Failure. *Rev Recent Clin Trials*. 2023;18(1):3-11.
52. Williams JW Jr, Cox CE, Hargett CW, Gilstrap DL, Castillo CE, Govert JA, Lugogo NL, Coeytaux RR, McCrory DC, Hasselblad V, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Report No.: 12-EHC089-EF.
53. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(24):3124-3130.
54. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R69.
55. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: A systematic review. *Ann Emerg Med*. 2006;48(3):260-269.e1-4.
56. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359(2):142-151.
57. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):590-600.
58. Zanza C, Longhitano Y, Leo M, Romenskaya T, Franceschi F, Piccioni A, Pabon IM, Santarelli MT, Racca F. Practical Review of Mechanical Ventilation

in Adults and Children in the Operating Room and Emergency Department. *Rev Recent Clin Trials*. 2022;17:20-33.

59. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD005351. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD005351.

60. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M, Jaeger A, Sauder P. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med*. 1999;25:21-28.

61. Liesching T, Nelson DL, Cormier KL, Sucov A, Short K, Warburton R, Hill NS. Randomized trial of bilevel versus continuous positive airway pressure for acute pulmonary edema. *J Emerg Med*. 2014;46(1):130-140.

62. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E, Heart Failure Clinical Research Network Investigators. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: Necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):56-62.

63. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R, Swan HJ. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1973;288(21):1087-1090.

64. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.

65. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):675-683.

66. National Clinical Guideline Centre (UK). *Acute Heart Failure: Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults*. National Institute for Health and Care Excellence: London, UK; 2014.

67. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(21):744-749.

68. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the

European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847.

69. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva Cardoso J, et al; CardShock study investigators. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock—Adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016;20:208.

70. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmäki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: An individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44:847–856.

71. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297:1883–1891.

72. Lee JW.  $\beta_2$  adrenergic agonists in acute lung injury? The heart of the matter. *Crit Care*. 2009;13:1011.

73. Taylor BJ, Snyder EM, Richert ML, Wheatley CM, Chase SC, Olson LJ, Johnson BD. Effect of  $\beta_2$ -adrenergic receptor stimulation on lung fluid in stable heart failure patients. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:418–426.

74. Velez M. Advances in contemporary medical management to treat patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2023;38:136–142.

75. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA III, Davidson BT, Fowler M, Lindsell CJ, Frank EH Jr, A Jenkins CA. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*. 2021;232:116–124.

76. Carballo S, Stirnemann J, Garin N, Darbellay Farhoumand P, Serratrice J, Carballo D. Prognosis of patients eligible for dapagliflozin in acute heart failure. *Eur J Clin Investig*. 2020;50:e13245.