

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Tese de Doutorado

**Acurácia diagnóstica da ecografia multiórgãos à beira do leito no
diagnóstico da tromboembolia pulmonar aguda**

Adriana Muradás Girardi

Porto Alegre, fevereiro de 2022

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Título da tese: Acurácia diagnóstica da ecografia multiórgãos à beira do leito no diagnóstico da tromboembolia pulmonar aguda

Aluna: Adriana Muradás Girardi

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Pneumológicas.

Orientação: Prof. Dr. Marcelo Basso Gazzana e Profa. Dra. Tatiana Helena Rech

Porto Alegre, 2022

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Girardi, Adriana Muradás

Acurácia diagnóstica da ecografia multiórgãos à beira do leito no diagnóstico da tromboembolia pulmonar aguda / Adriana Muradás Girardi. -- 2022. 91 f.

Orientador: Marcelo Basso Gazzana.

Coorientador: Tatiana Helena Rech.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Embolia pulmonar . 2. Angiotomografia de artérias pulmonares. 3. Pacientes criticamente doentes . 4. Ecografia multiórgãos . I. Gazzana, Marcelo Basso, orient. II. Rech, Tatiana Helena, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos amigos e familiares que me apoiaram ao longo dos anos dedicados ao Doutorado e por compreenderem todo o tempo abdicado das demais atividades para a realização deste trabalho, que foi concluído graças à participação e auxílio de diversas pessoas.

Agradecimento especial ao meu colega de residência e hoje colega intensivista, Eduardo Eggers Turra, que foi de grande auxílio na realização das ecografias, ponto chave da realização do trabalho.

Agradeço ao médico intensivista, Régis Albuquerque, pelos ensinamentos das técnicas de ecografia e pelo treinamento do protocolo utilizado na elaboração deste projeto.

Agradeço ao estatístico Rogério Boff Borges que participou de todas as análises estatísticas do trabalho, muito acessível, sempre me auxiliando com grande profissionalismo, com boas ideias e paciência.

Agradeço a todo o Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por ter tornado este trabalho possível, seja pelos chamados para inclusão de pacientes, pela paciência na realização dos exames à beira do leito ou pelo auxílio ao longo de toda minha formação.

Agradeço aos meus orientadores Marcelo Basso Gazzana e Tatiana Helena Rech, que sempre foram muito presentes ao longo de todo trabalho, desde o planejamento da tese até os últimos detalhes. Profissionais muito dedicados e competentes, que apesar das suas outras diversas atividades sempre foram muito disponíveis e me auxiliaram durante todos os anos decorridos. Esta tese foi fruto de ideias e muito trabalho de um conjunto de

peçoas empenhadas e críticas que trabalharam juntas por um melhor resultado.

Esta tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de uma breve introdução sobre o assunto, seguida de dois manuscritos originais sobre o tema da tese.

Artigo 1: Diagnostic accuracy of multiorgan point-of-care ultrasound compared with pulmonary artery computed tomographic angiograms in critically ill patients with suspected pulmonary embolism

Artigo 2: Incidence of pulmonary embolism in patients with COVID-19

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas _____	8
Lista de tabelas e figuras _____	11
Resumo _____	13
Abstract _____	15
Introdução e referencial teórico _____	17
Justificativa _____	32
Objetivos _____	33
Referências da introdução _____	34
Artigo 1 - Diagnostic accuracy of multiorgan point-of-care ultrasound compared with pulmonary artery computed tomographic angiograms in critically ill patients with suspected acute pulmonary embolism _____	42
Artigo 2 – Incidence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 ____	71
Conclusões _____	77
Considerações finais _____	79
Anexos e apêndices _____	82
Anexo 1 – Ficha de coleta de dados _____	82
Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido _____	87
Anexo 3 – Carta de aceite da plataforma Brasil _____	90
Anexo 4 – Carta de aceita do centro de pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre _____	91

LISTA DE ABREVIATURAS

Introdução e Referencial Teórico

AngioTC – Angiotomografia computadorizada

AUC – Area under the curve

BNP – Peptídeo cerebral natriurético (Natriuretic brain peptide)

Bpm – Batimentos por minuto

COVID-19 – Corona Virus Disease-19

CTI – Centro de tratamento intensivo

CVC – Cateter venoso central

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IC – Intervalo de confiança

NT-próBNP – Fração terminal do BNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)

ROC – Receiver operator characteristic (Característica de operação do receptor)

RR – Risco relativo

TAPSE – Tricuspid annular plane systolic excursion (Excursão sistólica do plano anular tricuspídico)

TEP – Tromboembolia pulmonar aguda

TEV – Tromboembolia venosa

TVP – Trombose venosa profunda

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

VM – Ventilação mecânica

Artigo 1

AngioTC – Angiotomografia computadorizada

AUC – Area under the curve

BNP - Natriuretic brain peptide

CI – Confidence interval

CTA – Computed tomographic angiograms

CVC - Central venous catheter

DVT - Deep vein thrombosis

FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa e Ensino

HR – Heart rate

IC – Intervalo de confiança

ICU – Intensive care unit

LV – Left ventricle

MV – Mechanical ventilation

NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

PE – Pulmonary embolism

P/F ratio – Partial arterial oxygen pressure divided by inspired oxygen fraction

PLAPS – Posterolateral alveolar pleural syndrome

POCUS – point-of-care ultrasound

ROC – Receiver operator characteristic

RR – Relative risk

RV - Right ventricle

SAPS 3 – Simplified Acute Physiology Score 3

SD – Standard deviation

SPSS – Statistical Packages for the Social Sciences

TAPSE – Tricuspid annular plane systolic excursion

TEP – Tromboembolia pulmonar aguda

TTE – Transthoracic echocardiography

US – Ultrasound

VD – Ventrículo direito

Artigo 2

ARDS – Acute respiratory distress syndrome

COVID-19 – Coronavirus Disease-19

CTPA – Computed tomography pulmonary angiography

ICU – Intensive care unit

PE – Pulmonary embolism

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELAS

Introdução e Referencial Teórico

Tabela 1. Variáveis que compõem o escore de Wells _____ 21

Artigo 1

Table 1. Characteristics of the 88 patients included in the study. _____ 67

Table 2. Results of biochemical measurements and imaging studies. _____ 68

Table 3. Multivariate analysis. _____ 69

FIGURAS

Introdução e Referencial Teórico

Figura 1. Fatores de risco para tromboembolia venosa. _____ 18

Figura 2. Patogênese da formação de trombos no sistema venoso. _____ 19

Figura 3. Corte axial de angiotomografia de artérias pulmonares realizada com protocolo para tromboembolia pulmonar evidenciando oclusão vascular dos ramos principais da artéria pulmonar bilateralmente. Imagem do acervo particular. _____ 26

Figura 4. Avaliação de função de ventrículo direito por meio da medida de TAPSE (*tricuspid annular plain systolic excursion*) em paciente com função normal (à esquerda) e alterada (à direita). Imagem do acervo particular. ____ 29

Figura 5. Ecografia cardíaca transtorácica de paciente com relação VD/VE <1 (à esquerda) e paciente com relação VD/VE >1 (à direita). Imagem de acervo particular. _____ 29

Figura 6. Avaliação de ecografia pulmonar à beira do leito com pulmão padrão A (esquerda) e pulmão padrão B (direita). Imagem de acervo particular. ____ 30

Artigo 1

Figure 1. ROC curves demonstrating the performance of individual and combined diagnostic methods in predicting pulmonary embolism. **A.** D-dimer levels > 1000 ng/mL. **B.** Transthoracic echocardiography with evidence of right ventricular dysfunction. **C.** Transthoracic echocardiography with right ventricular dysfunction + lung abnormalities on lung ultrasound or chest radiograph + D-dimer levels > 1000 ng/mL. **D.** Transthoracic echocardiography with evidence of right ventricular dysfunction + lung abnormalities on lung ultrasound or chest radiograph + D-dimer levels > 1000 ng/mL + Wells score >4. _____ 69

RESUMO

Pacientes criticamente doentes possuem elevada incidência de tromboembolia pulmonar aguda (TEP) e os fluxogramas de investigação diagnóstica habitualmente utilizados não são validados nesta população, levando ao uso excessivo de angiotomografia computadorizada (angioTC) de artérias pulmonares para seu diagnóstico.

A ecografia à beira do leito tem sido incorporada na prática clínica diária, sendo seu uso cada vez mais frequente na Medicina Intensiva. O uso da ecografia à beira do leito para pacientes com suspeita de TEP vem ganhando espaço nas salas de emergência, mas ainda é pouco estudada em pacientes criticamente doentes.

Realizamos um estudo de acurácia diagnóstica para avaliar a acurácia da ecografia multiórgãos à beira do leito associada a dados clínicos e laboratoriais para diagnóstico de TEP em pacientes criticamente doentes. Foram incluídos 88 pacientes com suspeita de TEP, dos quais 37 (42%) apresentavam TEP na angioTC, confirmando o diagnóstico. Na análise multivariada, a presença de disfunção de ventrículo direito (VD) apresentou um risco relativo (RR) de 2,79 (IC 95% 1,61-4,84) para TEP. D-dímeros >1000 ng/ml apresentaram RR de 2,54 (IC 95% 0,89-7,20) para presença de TEP. A ausência de diagnóstico alternativo por meio da ecografia pulmonar à beira do leito ou por radiografia do tórax apresentou RR de 1,69 (IC 95% 1,12-2,63) para TEP. A combinação de dados que apresentou a melhor acurácia diagnóstica para TEP foi a associação de: 1- ecografia cardíaca transtorácica à beira do leito com presença de disfunção de VD; 2- ecografia pulmonar à beira do leito ou radiografia de tórax sem diagnósticos alternativos; 3- dosagem

plasmática de D-dímeros acima de 1000 ng/ml; e 4- pontuação do escore de Wells acima de 4. Esses quatro achados combinados resultaram em uma área sob a curva (AUC) de 0,86 (IC 95% 0,77-0,94), com sensibilidade e especificidade de 41% e 100%, respectivamente.

Conclui-se que a acurácia diagnóstica da ecografia multiórgãos à beira do leito associada a dados clínicos e laboratoriais é alta. O uso combinado desses métodos poderia reduzir o uso excessivo de angioTC de artérias pulmonares em pacientes criticamente doentes com suspeita de TEP.

Esses resultados são animadores e acrescentam conhecimento às áreas da Pneumologia e da Medicina Intensiva, já que este contexto é pouco explorado. Acreditamos que esses dados possam colaborar na construção de um fluxograma de investigação diagnóstica para TEP específico para pacientes criticamente doentes.

Palavras Chave: Embolia pulmonar; ecografia multiórgãos; angiotomografia computadorizada de artérias pulmonares; D-dímeros; paciente criticamente doente.

ABSTRACT

Critically ill patients have a higher incidence of pulmonary embolism (PE) than noncritical hospitalized patients, but diagnostic flowcharts are not validated in this population, leading to the overuse of computed tomographic angiograms (CTA). Point-of-care ultrasound (POCUS) has been incorporated into clinical practice, and its use is increasingly common in intensive care unit (ICU). The use of POCUS for patients with suspected PE has been gaining ground in emergency rooms, but this issue requires further investigation in critically ill patients.

A diagnostic accuracy prospective study was performed to assess the accuracy of point-of-care ultrasound associated with clinical and laboratory data for the diagnosis of PE in critically ill patients. A total of 88 patients were included. Of them, 37 (42%) had PE. In multivariate analyses, the presence of right ventricular (RV) dysfunction had a relative risk (RR) of 2.79 (95% confidence interval [CI], 1.61-4.84) for PE. D-dimer levels >1000 ng/mL had an RR of 2.54 (95% CI, 0.89-7.20) for the presence of PE. Absence of alternative diagnosis on lung POCUS or chest radiograph had an RR of 1.69 (95% CI, 1.12-2.63) for PE. The combination of data with the highest diagnostic accuracy for PE included the following variables: 1– POCUS transthoracic echocardiography with evidence of RV dysfunction; 2– lung POCUS or chest radiograph without an alternative diagnosis; 3– plasma D-dimer levels >1000 ng/mL; and 4– Wells score > 4. The combination of these four findings resulted in an area under the curve of 0.86 (95% CI, 0.77-0.94), with 41% sensitivity and 100% specificity.

The diagnostic accuracy of multiorgan POCUS combined with clinical and laboratory data is high. The combined use of these methods might reduce the overuse of CTPA in critically ill patients with suspected PE.

These results are encouraging and add knowledge to an area of pulmonary and intensive care medicine that is little explored. We believe that these data can contribute to the construction of a diagnostic investigation flowchart for PE specific to critically ill patients.

Keywords: Pulmonary embolism; multiorgan point-of-care ultrasound; pulmonary computed tomographic angiogram; D-dimers; critical illness.

INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

A tromboembolia pulmonar aguda (TEP) é definida como a oclusão súbita do fluxo sanguíneo da artéria pulmonar ou de um de seus ramos, secundária a trombo-êmbolos originados do sistema venoso profundo dos membros inferiores ou de outros sítios, como do sistema venoso profundo dos membros superiores, das câmaras cardíacas direitas, ou, mais raramente, da veia porta e do seio venoso sagital (1). A TEP faz parte do espectro de uma doença mais abrangente que é a tromboembolia venosa (TEV), reunindo a TEP e a trombose venosa profunda (TVP).

Os fatores de risco classicamente associados à TEV são os seguintes: cirurgia recente, trauma, imobilização, neoplasia, gestação e puerpério e uso de anticoncepcionais combinados ou de terapia de reposição hormonal (2,3). A obesidade também é um fator de risco para a doença, especialmente em indivíduos com índice de massa corporal maior que 35 (4). Com o surgimento da pandemia de COVID-19 em dezembro de 2019, identificou-se um aumento de casos de TEV. Posteriormente, confirmou-se que pneumonia aguda grave por SARS-Cov-2 é um fator de risco para eventos trombóticos, tanto venosos quanto arteriais, conforme demonstrado também em um estudo do nosso grupo de pesquisa (5,6). Em resumo, os fatores de risco para TEV enquadram-se em uma ou mais das categorias que compõem a tríade de Virchow, que compreende condições que levam a: 1- lesão endotelial; 2- estase venosa; ou 3- estados de hipercogulabilidade (7).



Figura 1. Fatores de risco para tromboembolia venosa.

Os fatores de risco relacionados à tríade de Virchow levam ao recrutamento de plaquetas ativadas, liberando mediadores pró-inflamatórios e atraindo neutrófilos, com a formação de uma rede celular e extracelular no interior do vaso. Nesse ambiente de estase sanguínea, somado à baixa concentração de oxigênio e ao aumento de agentes pró-inflamatórios locais, o trombo forma-se, podendo levar à obstrução do fluxo sanguíneo e à liberação de êmbolos para a circulação (8).

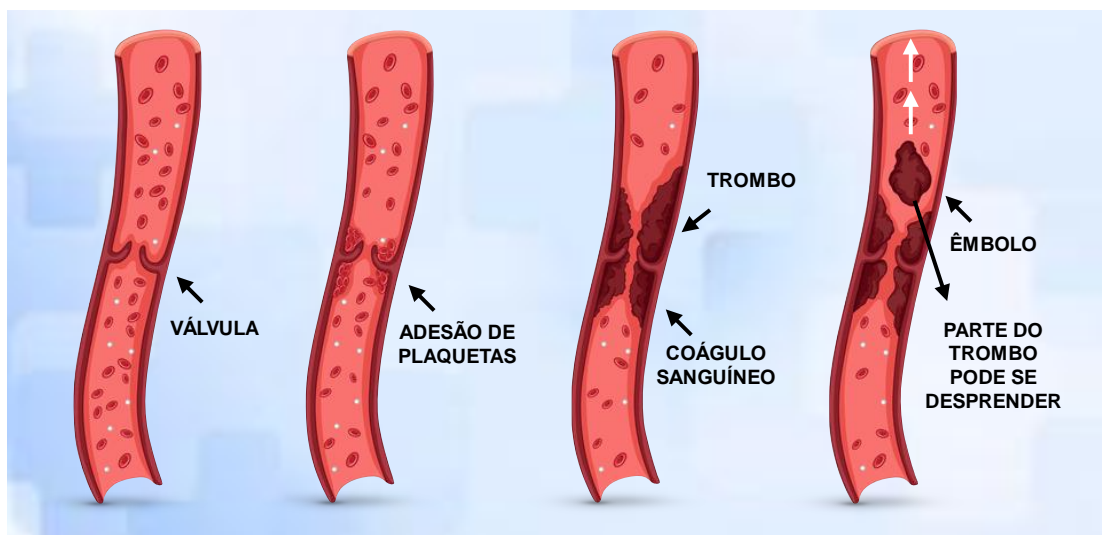


Figura 2. Patogênese da formação de trombos no sistema venoso.

Estima-se uma incidência de 1 a 2 milhões de casos de TEV ao ano nos Estados Unidos. Destes, 30% correspondem a casos de TEP, com uma mortalidade atribuída de 5% a 10%, o que representa a terceira causa mais frequente de morte cardiovascular (4,7). As manifestações clínicas da TEP são heterogêneas, variando desde casos assintomáticos, com achados incidentais em exames de imagem, até casos graves apresentando-se com morte súbita. (9). Por esses motivos, acredita-se que a real incidência de TEP possa ser subestimada, assim como a mortalidade atribuída a ela (10).

Diferentemente de pacientes atendidos em emergência ou hospitalizados na enfermaria, dados sobre TEP em pacientes criticamente doentes internados em centros de terapia intensiva (CTI) são escassos. A literatura reporta uma incidência de TEP que oscila entre 2 a 12% na população geral de doentes criticamente doentes, clínicos e cirúrgicos (11). Um estudo recente do nosso grupo de pesquisa mostrou uma incidência de TEP de 30% em angiotomografias computadorizadas (angioTC) de artérias pulmonares

solicitadas por suspeita de TEP em pacientes internados no centro de terapia intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (12).

Manifestações clínicas da TEP

Os sintomas e sinais de TEP são pouco específicos, sendo comuns à diversas outras doenças pulmonares, cardíacas e extratorácicas. Dispneia é o sintoma mais frequente, presente em cerca de 75% dos pacientes, seguida por dor pleurítica em 65% (13). Taquicardia e taquipneia costumam ser os sinais mais encontrados (14). Menos frequentemente, a apresentação pode dar-se por arritmias, síncope ou colapso hemodinâmico, indicando maior gravidade do quadro (15,16). Em pacientes criticamente doentes, existem dificuldades na identificação desses sintomas e sinais, pois frequentemente os pacientes apresentam redução do nível de consciência, encontram-se sedados ou em ventilação mecânica (VM). Além disso, alterações dos sinais vitais por outras doenças concomitantes são comuns. Na maioria dos casos, o diagnóstico de TEP em pacientes criticamente doentes é suspeitado pela presença de choque ou hipoxemia (17). O diagnóstico de TEP em pacientes com choque circulatório e hipoxemia grave confere pior prognóstico, sendo a sobrecarga do ventrículo direito (VD) a principal causa de morte no TEP maciço (18,19).

Uso de escores de probabilidade clínica pré-teste para TEP

Devido à baixa especificidade dos sintomas e sinais apresentados por pacientes com suspeita diagnóstica de TEP, a padronização da avaliação

diagnóstica faz-se necessária. Para isso, utilizam-se fluxogramas baseados em escores de probabilidade clínica pré-teste, que classificam a probabilidade da doença em categorias de risco. Os escores de predição de risco para TEP mais utilizados são os escores de Wells e de Genebra revisado. O escore de Wells, quando comparado ao de Genebra revisado, possui maior poder preditivo, conforme avaliado em uma metanálise (20). A Tabela 1 apresenta as variáveis que compõem o escore de Wells e a pontuação de cada variável utilizada para a classificação de probabilidade pré-teste.

Tabela 1. Variáveis que compõem o escore de Wells.

Escore de Wells	Pontos
Sinais clínicos de TVP	3 pontos
Diagnósticos alternativos menos prováveis que TEP	3 pontos
TEV prévia	1,5 pontos
Frequência cardíaca >100 bpm	1,5 pontos
Imobilização ou cirurgia recente	1,5 pontos
Neoplasia	1 ponto
Hemoptise	1 ponto
<u>Categoria em três níveis</u>	
Baixa probabilidade: 0 ou 1 ponto	
Moderada probabilidade: 2 a 6 pontos	
Alta probabilidade: >7 pontos	
<u>Categoria em dois níveis</u>	
TEP menos provável: 0 a 4 pontos	
TEP mais provável: > 4 pontos	

bpm: batimentos por minuto; TEP: tromboembolia pulmonar; TEV: tromboembolia venosa; TVP: trombose venosa profunda.

Na dependência da categoria de risco da probabilidade pré-teste segue-se um fluxograma de investigação por meio de dosagem plasmática de D-dímeros ou pela realização de exames de imagem (ecografia venosa de membros inferiores ou angioTC de artérias pulmonares). Porém, os escores de Wells e Genebra revisado que definem esse fluxo de investigação são validados exclusivamente para pacientes em unidades de emergência e de internação, não havendo estudos robustos em pacientes criticamente doentes. O nosso grupo de pesquisa relatou um baixo desempenho desses escores em prever TEP nessa população. Apesar do escore de Wells ter melhor desempenho, a sensibilidade, a especificidade e acurácia diagnóstica foram baixas, com uma área sob a *receiver operator characteristic curve* (curva ROC) de 0,63 (12). Desta forma, o diagnóstico de TEP em pacientes internados em CTI torna-se um desafio ao médico que atende pacientes criticamente doentes. Recentemente, um estudo retrospectivo com grande número de pacientes elaborou um escore de risco para ser utilizado neste contexto de pacientes, visando alertar quais pacientes tem maior probabilidade de desenvolver TEV. Esse escore consiste na avaliação de seis fatores de risco independentes: história prévia de TEV, imobilização ≥ 4 dias, presença de cateter venoso central (CVC), uso de VM, plaquetas na admissão >250 mil/ml³ e qualquer dosagem de hemoglobina ≥ 9 mg/dl durante a internação hospitalar (21). Entretanto, este escore não tem finalidade diagnóstica, isto é, não deve ser aplicado em pacientes com suspeita de TEP.

Exames laboratoriais e TEP

Quando a investigação de TEP é orientada por fluxogramas baseados em escores preditores de risco como Wells ou Genebra, pacientes que apresentam baixa ou moderada probabilidade de TEP devem dosar D-dímeros, cuja acurácia depende do método laboratorial utilizado. D-dímeros são os produtos da degradação da fibrina e estão aumentados sempre que houver trombo. Conforme o resultado dos D-dímeros, segue-se a investigação: em pacientes com dosagem de D-dímeros normal, exclui-se o diagnóstico de TEP prescindindo de exame complementar, enquanto em pacientes com níveis de D-dímeros aumentados deve-se prosseguir com a realização de exames de imagem (1). Pacientes criticamente doentes frequentemente apresentam níveis de D-dímeros aumentados por outras condições clínicas, tornando o exame bastante sensível, mas pouco específico. Desta forma, a solicitação de D-dímeros em CTI tornou-se menos utilizada (22). No nosso estudo retrospectivo que avaliou a presença de TEP em doentes críticos, a maioria dos pacientes apresentaram valores elevados de D-dímeros, independente do diagnóstico de TEP. Por outro lado, todos os pacientes com valores de D-dímeros abaixo do ponto de corte (<400ng/ml) não apresentaram TEP na angioTC de artérias pulmonares, demonstrando o alto valor preditivo negativo dos D-dímeros na investigação de TEP, mesmo em cenário de doença crítica (12).

Diversos biomarcadores já foram estudados a fim de definir variáveis laboratoriais que pudessem auxiliar no diagnóstico ou no prognóstico de pacientes com TEP. O racional para o uso desses biomarcadores é avaliar de forma indireta a presença de disfunção de VD, por meio de exames de fácil

realização e de ampla disponibilidade (23). Entre esses biomarcadores, a troponina I ultrasensível, o peptídeo cerebral natriurético (BNP) e a fração N-terminal do BNP (NT-próBNP) são os biomarcadores mais estudados e que mostraram ter relação prognóstica em pacientes com TEP (23,24). Uma metanálise publicada em 2008 mostrou a associação independente de BNP e NT-próBNP com mortalidade em pacientes com TEP (25). Além do BNP e NT-próBNP, a troponina I ultrasensível também mostrou ter valor prognóstico em pacientes com TEP. Valores elevados de troponina I ultrasensível estão relacionados à maior necessidade de uso de vasopressores, de VM e de terapia trombolítica, além de maior mortalidade em pacientes com TEP (26). A associação entre valores elevados de BNP, NT-próBNP e troponina I ultrasensível com mortalidade em paciente com TEP manteve-se independente da condição hemodinâmica ou dos achados ecocardiográficos, sendo todos esses fatores prognósticos independentes em pacientes com TEP (23).

Exames de imagem no diagnóstico de TEP

O radiograma do tórax tem alguns sinais altamente sugestivos para TEP, como o sinal de Fleischner, representado pelo aumento do tronco da artéria pulmonar, o sinal de Westermark, representado por uma área de oligemia focal, o sinal da corcova de Hampton, identificado como uma área de consolidação em forma de cunha com base voltada para a pleura na topografia da obstrução do fluxo sanguíneo, e o sinal de Palla, que aparece na imagem como a dilatação de ramo da artéria pulmonar proximal a uma região de amputação

vascular pulmonar. Porém, esses sinais são pouco sensíveis, de forma que um radiograma de tórax normal em um paciente com hipoxemia grave reforça a hipótese de TEP (27,28).

Por décadas, a arteriografia convencional das artérias pulmonares foi o exame padrão-ouro para diagnóstico ou exclusão de TEP. Atualmente, sabe-se que a angioTC de artérias pulmonares possui acurácia semelhante à da arteriografia, com a vantagem de ser mais disponível e menos invasiva (29). Recentemente, uma metanálise estudou a eficácia de exames utilizados na investigação diagnóstica de pacientes com TEP e mostrou que a angioTC de artérias pulmonares realizada por suspeita de TEP tem sensibilidade e especificidade de 94% e 98%, respectivamente (30). Além da excelente acurácia diagnóstica, a angioTC de artérias pulmonares possui uma grande vantagem em relação aos outros exames, que é a capacidade de avaliar o parênquima pulmonar adicionalmente à parte vascular, permitindo sugerir diagnósticos alternativos (17,31). Desta forma, a angioTC de artérias pulmonares tornou-se o exame de imagem de escolha para pacientes com alta suspeita diagnóstica de TEP (30). Porém, o seu uso deve ser feito de forma racional, pois existem riscos relacionados à sua utilização, como a exposição à radiação ionizante e o uso de contraste endovenoso, que é responsável por 11% dos casos de insuficiência renal aguda adquirida dentro do ambiente hospitalar (32). No caso de pacientes criticamente doentes, a necessidade de transporte para fora do CTI é um risco adicional, assim como a identificação de achados incidentais que acabam sendo desnecessariamente investigados, mas não alteram o curso clínico do paciente (1). O risco de complicações

cardiorrespiratórias ou respiratórias de um paciente criticamente doente durante transporte intra-hospitalar é de 47 e 29%, respectivamente (33)

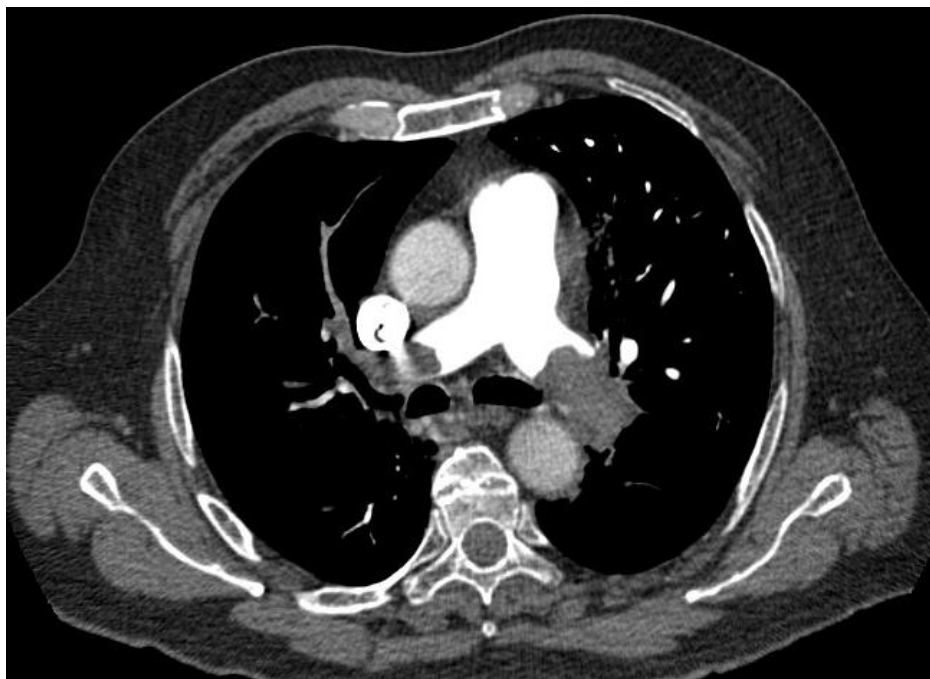


Figura 3. Corte axial de angiotomografia de artérias pulmonares realizada com protocolo para tromboembolia pulmonar evidenciando oclusão vascular dos ramos principais da artéria pulmonar bilateralmente. Imagem do acervo particular.

Outros exames de imagem que podem ser utilizados para diagnóstico de TEV incluem: cintilografia pulmonar perfusional-ventilatória, angioressonância magnética de artérias pulmonares, exames de imagem do sistema venoso profundo (ultrassonografia com efeito Doppler, venografia por tomografia computadorizada, venoressonância e venografia convencional), ecocardiograma transtorácico ou transesofágico e arteriografia pulmonar. Alguns desses métodos estão em desuso, seja pela menor acurácia e disponibilidade, maior invasividade e maior custo destes métodos, seja pela disponibilidade crescente e vantagens da angioTC (1).

Ecografia multiórgão à beira do leito no diagnóstico da TEP

A ecografia à beira do leito (*point-of-care*) vem sendo frequentemente utilizada por diversas especialidades médicas, especialmente pela Medicina Intensiva, pois trata-se de um exame não invasivo, de baixo risco e de baixo custo, além de estar cada vez mais disponível nos CTIs como método auxiliar para diagnóstico de diversas patologias (34). O uso de ecografia em pacientes com suspeita de TEP vem sendo cada vez mais utilizado na tomada de decisão terapêutica (35).

Dados da literatura mostram que cerca de 30% dos pacientes não críticos com TEP apresentam TVP de veias proximais ao exame ecográfico dos membros inferiores (36). A sensibilidade e a especificidade da ecografia de membros inferiores na identificação de pacientes com suspeita de TVP sintomáticos são altas, sendo mais baixas em pacientes assintomáticos. Este é o exame de escolha para identificação de TVP (37). A maioria dos êmbolos são originários dos membros inferiores, especialmente das veias ilíacas, femorais e poplíteas (35). Em pacientes criticamente doentes essa informação não é bem conhecida, pois não se sabe o quanto dispositivos invasivos podem interferir na origem dos êmbolos. Conforme o estudo de Viarasilpa et al., a presença de CVC aumenta o risco de TEV em pacientes criticamente doentes (21).

Os achados ecográficos de TVP incluem a visualização direta do trombo no interior do vaso por aumento da ecogenicidade ou, mais comumente, pela ausência de compressibilidade do vaso à pressão leve do probe. Além disso, a utilização do efeito Doppler pode aumentar a acurácia diagnóstica, demonstrando ausência de fluxo venoso (36). Na suspeita clínica de TEP, a

identificação de trombos em vasos profundos dos membros inferiores, mesmo que assintomática, já indica o uso de anticoagulação sistêmica (38).

A ecocardiografia transtorácica raramente confirma o diagnóstico de TEP por meio de visualização direta de trombo em vasos pulmonares, mas pode inferir o diagnóstico pela presença de coágulos nas câmaras cardíacas direitas ou pela presença de disfunção nova do VD, bem como sugerir diagnósticos alternativos que justifiquem o choque hemodinâmico, como tamponamento cardíaco (39). A disfunção aguda do VD em pacientes com função ventricular previamente normal é o achado de maior especificidade para diagnóstico de TEP (40). A Figura 4 ilustra a avaliação da função do VD em paciente com função normal e com disfunção medida por meio do TAPSE (do inglês, *tricuspid annular plane systolic excursion*). Outros achados contribuem para aumentar a suspeita diagnóstica, podendo-se citar entre eles: aumento do tamanho do VD em relação ao tamanho do ventrículo esquerdo (VE), movimento anormal do septo intraventricular, sinal de McConnell (sinal característico de disfunção aguda de VD em que há acinesia do segmento médio do VD associada a uma hipercinesia da região apical), aumento das estimativas de pressão das artérias pulmonares, diâmetro final do VD na diástole e regurgitação da válvula tricúspide (38,40). Em pacientes com suspeita de TEP e instabilidade hemodinâmica que necessitem de intervenções imediatas, o diagnóstico presuntivo por meio de ecocardiografia transtorácica é aceito. A presença de disfunção ventricular identificada por meio da medida de TAPSE $<1,7$ mm e da relação de diâmetro ventricular VD/VE $>0,9$ em pacientes instáveis e sem história prévia de *cor pulmonale*, autorizam o início do tratamento (39, 40).

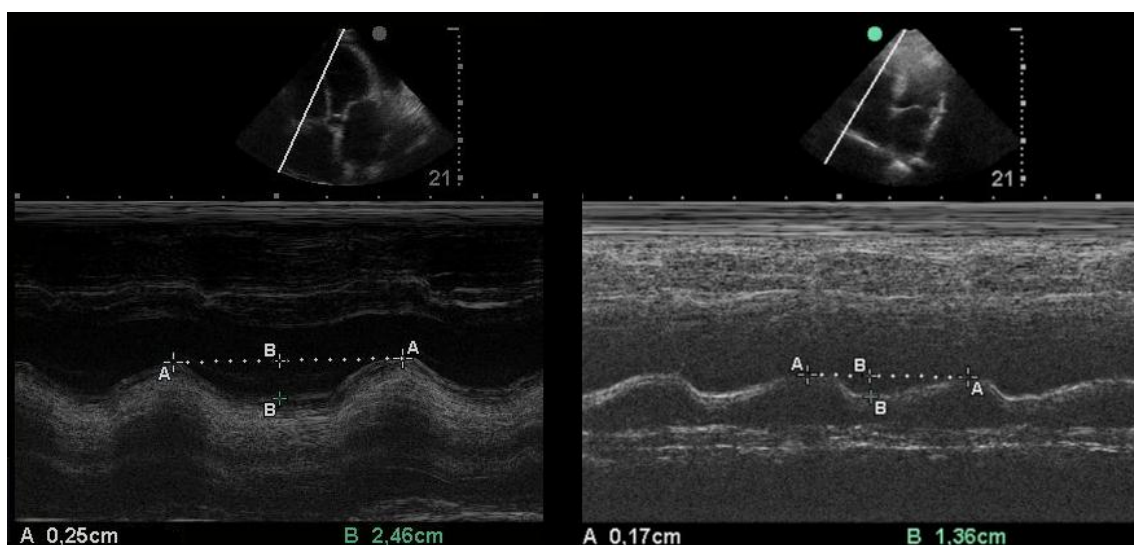


Figura 4. Avaliação de função de ventrículo direito por meio da medida de TAPSE (*tricuspid anular plain systolic excursion*) em paciente com função normal (à esquerda) e alterada (à direita). Imagem do acervo particular.



Figura 5. Ecografia cardíaca transtorácica de paciente com relação VD/VE <1 (à esquerda) e paciente com relação VD/VE >1 (à direita). Imagem de acervo particular.

A ecografia pulmonar *point-of-care* em pacientes com insuficiência respiratória aguda vem ganhando espaço (34). A ecografia pulmonar isolada

possui baixa sensibilidade para o diagnóstico de TEP (41), mas possui grande valor ao identificar diagnósticos alternativos, como pneumotórax, congestão pulmonar, derrame pleural ou consolidações que possam justificar o quadro clínico do paciente, podendo evitar o seguimento da investigação de TEP com exames de imagem desnecessários, se outros diagnósticos mais prováveis forem encontrados (42,43). A avaliação pulmonar básica inclui a identificação de padrões pulmonares definidos como A ou B. No padrão A identificamos a presença de linhas horizontais paralelas à pleura, que representam artefatos de reverberação, e são encontradas habitualmente em indivíduos saudáveis; No padrão B, identificam-se linhas verticais, perpendiculares ao probe, com aspecto em cauda de cometa e que se movem juntamente da linha pleural, este padrão em geral sugere edema pulmonar ou doença intersticial e pode ser de maior ou menor intensidade (43). A figura 6 ilustra os padrões pulmonares citados.

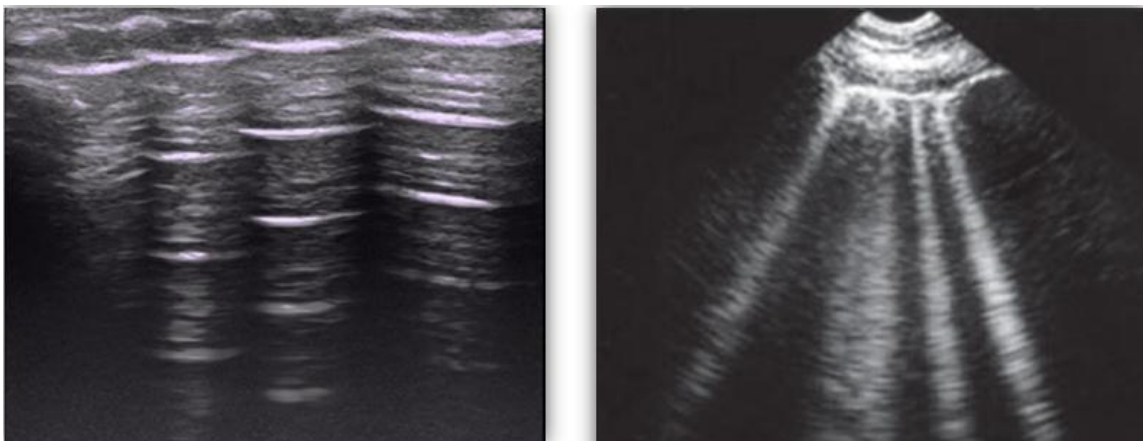


Figura 6: Avaliação de ecografia pulmonar à beira do leito com pulmão padrão A (esquerda) e pulmão padrão B (direita). Imagem de acervo particular.

Estudos mostram que a avaliação multiorgânica por meio de avaliações ecográficas combinadas como, por exemplo, a realização de ecografia cardíaca transtorácica somada à ecografia pulmonar ou a ecografia cardíaca

transtorácica somada à avaliação ecográfica venosa profunda dos membros inferiores, aumenta a acurácia diagnóstica e o valor preditivo em pacientes com insuficiência respiratória aguda com suspeita de TEP (41,44). Os estudos a respeito da avaliação ecográfica multiórgãos à beira do leito para pacientes com suspeita de TEP são pequenos e heterogêneos, como mostra a metanálise realizada por Kagima et al. (45). Além disso, esses estudos não incluíram pacientes criticamente doentes, apenas pacientes avaliados em sala de emergência, sendo esta ainda uma lacuna no conhecimento da avaliação dos doentes internados em CTI.

JUSTIFICATIVA

TEP é uma patologia frequente e subdiagnosticada em pacientes hospitalizados, sendo associada a letalidade elevada na ausência de tratamento adequado, tornando este um diagnóstico comum em necropsias. Doentes internados em CTI possuem risco especialmente elevado de TEP, devido à alta prevalência de fatores de risco de TEV, como pós-operatório, imobilização e doenças neoplásicas. Tendo em vista a baixa sensibilidade e especificidade dos escores preditivos de risco de TEP em doentes críticos, há uma necessidade de procurar métodos alternativos que possam auxiliar no diagnóstico de TEP nessa população.

A possibilidade de confirmação ou exclusão de TEP por meio de um exame não invasivo, de baixo custo e elevada disponibilidade como a ecografia à beira do leito, é uma estratégia diagnóstica interessante e deve ser estimulada na prática clínica. Além do mais, a redução do uso de angiotomografias vem ao encontro das propostas implantadas pela campanha mundial *Choosing Wisely* (46) que tem por finalidade orientar o uso racional de tecnologias médicas. Entre os temas da campanha, um enfoque importante sinaliza que a realização de exames radiológicos excessivos pode levar, além de prejuízos aos pacientes, danos também à sociedade, devido a geração de custos desnecessários em saúde.

Desse modo, este trabalho propõe-se a avaliar a acurácia diagnóstica da ecografia multiórgãos à beira leito comparada à angioTC de artérias pulmonares no diagnóstico de TEP em pacientes criticamente doentes.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a acurácia dos achados combinados da ecografia venosa de membros inferiores, da ecografia pulmonar e da ecocardiografia transtorácica (ecografia multiórgão) associados a dados clínicos e laboratoriais em prever TEP em pacientes criticamente doentes comparados à angioTC de artérias pulmonares.

Objetivos Secundários

- 1- Avaliar a acurácia dos achados da ecografia multiórgãos associada aos escores clínicos preditivos de risco (escore de Wells e de Genebra revisado) em prever TEP na população de pacientes criticamente doentes.
- 2- Avaliar a acurácia dos achados da ecografia multiórgãos associada a exames laboratoriais (D-dímeros, troponina e NT-próBNP) em prever TEP na população de pacientes criticamente doentes.
- 3- Avaliar a acurácia dos achados da ecografia multiórgãos associada a exames laboratoriais (D-dímeros, troponina e NT-próBNP) e escores preditivos de risco (Wells e Genebra revisado) em prever TEP na população de pacientes criticamente doentes.
- 4- Avaliar a acurácia dos achados de cada ecografia separadamente em prever TEP em pacientes criticamente doentes.
- 5- Avaliar o percentual de positividade de TEP nas angioTCs de artérias pulmonares solicitadas por suspeita de TEP em pacientes criticamente doentes.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Konstantinides et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019; 54(3):1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019.
2. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014; 123(12):1794-801. doi: 10.1182/blood-2013-12-512681.
3. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009; 113(17):3911–7. doi: 10.1182/blood-2008-08-175745
4. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017; 20(3):135-140. doi: 10.1053/j.tvir.2017.07.002.
5. Pellegrini JAS, Rech TH, Schwarz P, Tonelli AC, Vieceli T, Moraes RB, Sekine L, Viana MV. Incidence of venous thromboembolism among patients with severe COVID-19 requiring mechanical ventilation compared to other causes of respiratory failure: a prospective cohort study. *Journal of Thrombosis*

and Thrombolysis. 2021; 52(2):482-492. doi: 10.1007/s11239-021-02395-6.

6. Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6):1511-1513. doi: 10.1111/jth.14818

7. Tak T, Karturi S, Sharma U, Eckstein L, Poterucha JT, Sandoval Y. Acute Pulmonary Embolism: Contemporary Approach to Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Int J Angiol*. 2019; 28(2):100-111. doi: 10.1055/s-0039-1692636.

8. Kasper et al. Trombose Venosa Profunda e Tromboembolismo pulmonar. *Medicina Interna de Harrison*; 19ª edição. Editora AMGH, São Paulo – Brasil; 2017:6741-6742.

9. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108(4):978–81. doi: 10.1378/chest.108.4.978.

10. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6):809–815. doi: 10.1001/archinte.160.6.809.

11. Patel R, et al; Burden of Illness in venous ThromboEmbolism in Critical care (BITEC) Study Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Burden of

illness in venous thromboembolism in critical care: A multicenter observational study. *J Crit Care* 2005; 20(4):341–347. doi: 10.1016/j.jcrc.2005.09.014.

12. Girardi AM, Bettiol RS, Garcia TS, Ribeiro GLH, Rodrigues ÉM, Gazzana MB, Rech TH, (2018) Wells and Geneva Scores Are Not Reliable Predictors of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients: A Retrospective Study. *J Intensive Care Med*. 2020; 35(10): 1112-1117. doi: 10.1177/0885066618816280.

13. The PIOPED Investigators. Value of ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990; 263(20): 2753-9. doi: 10.1001/jama.1990.03440200057023.

14. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1991; 68(17):1723-4. doi: 10.1016/0002-9149(91)90339-

15. Liesching T, O'Brien A. Significance of a syncopal event. Pulmonary embolism. *Postgrad Med*. 2002; 111(1):19-20. doi: 10.3810/pgm.2002.01.1096.

16. Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, Pantaleo G, Guariglia A, Porro F. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. *Vasc Med*. 2003; 8(4):257-61. doi: 10.1191/1358863x03vm510oa.

17. Bahloul M, Chaari A, Algia NB, Bouaziz M. Pulmonary embolism in intensive care unit “literature review”. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2012; 2(1): 25-29. doi: 10.1016/j.tacc.2011.11.005
18. Wang Y, et al. The predictive value of PaO₂/FIO₂ and additional parameters for in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism: an 8-year prospective observational single-center cohort study. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1): 242. doi: 10.1186/s12890-019-1005-5
19. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971; 28(3):288–294. doi: 10.1016/0002-9149(71)90116-0.
20. Shen, JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(3):482-92. doi: 10.1007/s11239-015-1250-2.
- 21: Viarasilpa T, Panyavachiraporn N, Marashi SM, Harn MV, Kowalski RG, Mayer AS. Prediction of Symptomatic Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients: The ICU-Venous Thromboembolism Score. *Crit Care Med*. 2020; 48(6):470-479. doi: 10.1097/CCM.0000000000004306.
22. Hajsadeghi S, et al. Accuracy of D-dimer fibrinogen ratio to diagnose

pulmonary thromboembolism in patients admitted to intensive care units. *Cardiovasc J Afr.* 2012; 23(8):446-56. doi: 10.5830/CVJA-2012-041.

23. Pradhan NM, Mullin C, Poor HD. Biomarkers and Right Ventricular Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020; 36(1): 141–153. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.011.

24. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesis 6 months after submassive pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2008; 156(2):308-14. doi: 10.1016/j.ahj.2008.03.026.

25. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care.* 2008; 12(4):R109. doi: 10.1186/cc6996.

26. Lankeit M, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2010; 31(15):1836–44. doi: 10.1093/eurheartj/ehq234.

27. Shahul HA, Manu MK, Mohapatra AK. Hampton's hump, Westermark's sign and Palla's sign in acute pulmonary thromboembolism: a rare concurrence. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(9):e231693. doi: 10.1136/bcr-2019-231693.

28. Sreenivasan S, Bennett S, Parfitt VJ. Westermark's and Palla's Signs in

Acute Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2007; 115(8): e211. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665422.

29. Stein PD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354(22):2317–27. doi: 10.1056/NEJMoa052367.

30. Patel P, et al. Systematic review and meta-analysis of test accuracy for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020; 4(18):4296-4311. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001052.

31. Ferreira EV, et al. Alternative diagnoses based on CT angiography of the chest in patients with suspected pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol*. 2016; 42(1):35-41. doi: 10.1590/S1806-37562016000000105.

32. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy; definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006; 100:S11-5. doi.org/10.1038/sj.ki.5000368.

33. Blakeman TC, Branson RD. Inter- and intra-hospital transport of the critically ill. *Respir Care*. 2013; 58(6):1008-23. doi.org/10.4187/respcare.02404.

34. Chen L, Malek T. Point-of-care ultrasonography in emergency and critical care medicine. *Crit Care Nurs Q*. 2018; 41(2): 94-101. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000190.

35. Mateo EM, Rivas MN. Clinical ultrasonography in venous thromboembolism disease. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020; 220(2):126-134. doi: 10.1016/j.rce.2019.05.014.
36. Girard P, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest*. 2005;128(3):1593-600. doi: 10.1378/chest.128.3.1593.
37. Segal JB, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med*. 2007; 5(1): 63-73. doi: 10.1370/afm.648.
38. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010; 152(9):578-89. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008.
39. Lee DW, Ford HJ, Rose-Jones J. The Value of Bedside Echocardiogram in the Setting of Acute and Chronic Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med*. 2018; 39(3):549-560. doi: 10.1016/j.ccm.2018.04.008.
40. Dresden S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2014; 63(1):16-24. doi:

10.1016/j.annemergmed.2013.08.016.

41. Nazerian P, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 2014; 145(5):950-957. doi: 10.1378/chest.13-1087.

42. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: The BLUE Protocol. *Chest*. 2008; 134(1):117–25. doi: 10.1378/chest.07-2800.

43. Islam M, Levitus M, Eisen L, Shiloh AL, Fein D. Lung Ultrasound for the Diagnosis and Management of Acute Respiratory Failure. *Lung*. 2020; 198(1):1-11. doi: 10.1007/s00408-019-00309-1.

44. Chatziantoniou A, et al. A combination of the Wells score with multiorgan ultrasound to stratify patients with suspected pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2015; 46(59):OA493. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.OA493

45. Kagima J, et al. Diagnostic accuracy of combined thoracic and cardiac sonography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2020; 15(9): e0235940. doi: 10.1371/journal.pone.0235940.

46. <https://www.choosingwisely.org/our-mission>

ARTIGO 1

Diagnostic accuracy of multiorgan point-of-care ultrasound compared with pulmonary artery computed tomographic angiograms in critically ill patients with suspected acute pulmonary embolism

Artigo formatado conforme as exigências do periódico Chest (fator de impacto 9,410), onde o artigo será submetido

Título em Português

Acurácia diagnóstica da ecografia multiórgãos à beira do leito comparada à angiotomografia computadorizada de artérias pulmonares em pacientes criticamente doentes com suspeita de tromboembolia pulmonar aguda.

Título em Inglês

Diagnostic accuracy of multiorgan point-of-care ultrasound compared with pulmonary artery computed tomographic angiograms in critically ill patients with suspected acute pulmonary embolism

Authors: Adriana Muradás Girardi^{1,2}, Eduardo Eggers Turra², Regis Albuquerque², Tiago S. Garcia^{1,3}, Tatiana Helena Rech^{1,2,4}, Marcelo Basso Gazzana^{1,5}.

Affiliations

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;
2. Serviço de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;
3. Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;
4. Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

5. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author:

Adriana Muradás Girardi

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 13^o andar, 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: + 55 51 33598223 Fax: +55 51 33598630

adriana.m.girardi@gmail.com

RESUMO

Introdução: Pacientes criticamente doentes possuem elevada incidência de TEP e os fluxogramas de investigação diagnóstica não são validados nesta população, levando ao uso excessivo de angiotomografia computadorizada (angioTC) de artérias pulmonares.

Questão de pesquisa: Qual a acurácia da ecografia multiórgãos à beira do leito em prever TEP em pacientes criticamente doentes quando comparada à angioTC de artérias pulmonares?

Materiais e Métodos: Estudo prospectivo de acurácia diagnóstica. Foram selecionados pacientes criticamente doentes no período de Agosto de 2018 a Fevereiro de 2020 com indicação de angioTC de artérias pulmonares por suspeita de TEP. O protocolo do estudo consistiu na coleta de dados clínicos e laboratoriais para dosagem de D-dímeros, troponina e NT-pró-BNP, na pontuação dos escores clínicos preditivos de risco de Wells e Genebra revisado, na realização padronizada das ecografias multiórgão à beira do leito e na realização da angioTC de artérias pulmonares com protocolo para TEP. O poder discriminativo das ecografias combinadas a marcadores bioquímicos e escores clínicos preditivos de risco em prever TEP foi testado por meio de curvas ROC.

Resultados: Foram incluídos 88 pacientes, dos quais 37 (42%) apresentavam TEP. Na análise multivariada, a presença de disfunção de ventrículo direito (VD) apresentou risco relativo (RR) de 2,79 (IC 95% 1,61-4,84) para TEP. D-dímeros >1000 ng/ml apresentou RR de 2,54 (IC 95% 0,89-7,20) para presença de TEP. A ausência de diagnóstico alternativo por meio da ecografia

pulmonar à beira do leito ou por radiografia do tórax apresentou RR de 1,69 (IC 95% 1,12-2,63) para TEP. A combinação de dados que apresentou a melhor acurácia diagnóstica para TEP foi a associação de: 1- ecografia cardíaca transtorácica à beira do leito com presença de disfunção de VD; 2- ecografia pulmonar à beira do leito ou radiografia de tórax sem diagnósticos alternativos; 3- dosagem plasmática de D-dímeros acima de 1000 ng/ml; e 4- pontuação do escore de Wells acima de 4. Esses quatro achados combinados resultaram em uma área sob a curva (AUC) de 0,86 (IC 95% 0,77-0,94), com sensibilidade e especificidade de 41% e 100%, respectivamente.

Interpretação: A acurácia diagnóstica da ecografia à beira do leito associada a dados clínicos e laboratoriais é alta. O uso combinado desses métodos poderia reduzir o uso excessivo de angioTC de artérias pulmonares em pacientes criticamente doentes, especialmente quando a ecografia a beira do leito encontra achados sugestivos de TEP.

Palavras Chave: Embolia pulmonar; ecografia multiórgãos; angiotomografia computadorizada de artérias pulmonares; D-dímeros; paciente criticamente doente.

ABSTRACT

Background: Critically ill patients have a higher incidence of pulmonary embolism (PE) than hospitalized patients, but diagnostic flowcharts are not validated in this population, leading to the overuse of pulmonary artery computed tomographic angiogram (CTA).

Research Question: Can multiorgan point-of-care ultrasound (POCUS) accurately predict acute PE in critically ill patients compared with CTA?

Study Design and Methods: Diagnostic accuracy prospective study. Critically ill patients with suspected acute PE who had an indication for CTA were prospectively enrolled from August 2018 to February 2020. Demographic data were collected from electronic medical records. Blood samples were collected at study entry for D-dimer, troponin, and NT-proBNP level measurements. Wells score and revised Geneva score were calculated. Standardized multiorgan POCUS and CTA were performed. The discriminatory power of multiorgan POCUS combined with biochemical markers and risk probability scores for predicting PE was tested using ROC curves.

Results: A total of 88 patients were included. Of them, 37 (42%) had PE. In multivariate analysis, the presence of right ventricular (RV) dysfunction had a relative risk (RR) of 2.79 (95% confidence interval [CI], 1.61-4.84) for PE. D-dimer levels >1000 ng/mL had an RR of 2.54 (95% CI, 0.89-7.20) for the presence of PE. Absence of alternative diagnosis on lung POCUS or chest radiograph had an RR of 1.69 (95% CI, 1.12-2.63) for PE. The combination of data with the highest diagnostic accuracy for PE included the following variables: 1– POCUS transthoracic echocardiography with evidence of RV

dysfunction; 2– lung POCUS or chest radiograph without an alternative diagnosis; 3– plasma D-dimer levels >1000 ng/mL; and 4– Wells score > 4. The combination of these four findings resulted in an area under the curve of 0.86 (95% CI, 0.77-0.94), with 41% sensitivity and 100% specificity.

Interpretation: The diagnostic accuracy of multiorgan POCUS combined with clinical and laboratory data is high. The combined use of these methods might reduce the overuse of CTA in critically ill patients, especially when POCUS shows findings suggestive of PE.

Keywords: Pulmonary embolism; multiorgan point-of-care ultrasound; pulmonary computed tomographic angiogram; D-dimers; critical illness.

INTRODUCTION

Acute pulmonary embolism (PE) is defined as a sudden occlusion of blood flow in the pulmonary artery or its branches (1). Risk factors for PE are common in patients admitted to the intensive care unit (ICU) (2,3). Flowcharts and prediction scores are used to guide the diagnostic approach for PE, such as the Wells score and the revised Geneva score (4). However, disease severity makes PE a difficult diagnosis in these patients (5). Moreover, prediction scores are not accurate in critically ill patients (6).

Pulmonary computed tomographic angiogram (CTA) is the gold standard for the diagnosis of PE (7). CTA has been widely used in critically ill patients given the diagnostic challenge of PE in this population of patients. Overuse of CTA exposes patients to risks of ionizing radiation, iodinated contrast media, and transportation. In addition, many patients with PE have severe hypoxemia or hemodynamic instability that precludes the use of CTA (1), requiring alternative methods for diagnosis.

The use of point-of-care ultrasound (POCUS) in the ICU has increased in recent years (8), emerging as an important diagnostic tool (9,10). Moreover, the investigation of PE with multiorgan US, involving cardiac, pulmonary, and lower limb venous scans, has shown promising results in emergency departments (11,12), suggesting its potential role in diagnosing PE in critically ill patients.

PE is associated with a high mortality and has a nonspecific clinical presentation. In critically ill patients, a noninvasive diagnostic approach able to help with timely decisions is of paramount importance. Therefore, the aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of multiorgan POCUS combined

with clinical and laboratory data in predicting PE in critically ill patients compared with CTA.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a diagnostic accuracy prospective study. The study was approved by the Institutional Review Board (number 2018-0282) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Written informed consent was obtained from each study participant or legal representative.

The patients were enrolled from August 2018 to February 2020. Critically ill adult patients with suspected acute PE for whom the attending physician ordered pulmonary artery CTA were included. Patients undergoing CTA for investigation of diseases other than PE were excluded.

Demographic data were collected from electronic medical records. Blood samples were collected at study entry for D-dimer, troponin, and NT-proBNP level measurements. Wells score and revised Geneva score were calculated. The study protocol included standardized multiorgan POCUS and CTA. Multiorgan POCUS involved performing lower limb deep vein US, lung US, and transthoracic echocardiography (TTE).

POCUS examinations were performed independently by two critical care fellows (A.M.G. and E.T.) with advanced training in POCUS who underwent three months of training in image acquisition specifically for the study protocol. Training was provided by a senior physician with more than 10 years of experience in POCUS. The researchers performing the POCUS examinations

were blinded to the CTA results. POCUS examinations and CTA were performed no more than 24 hours apart. All POCUS examinations were performed with a Sonosite M-turbo portable US machine (Sony Corporation, Tokyo, Japan).

Lung US was performed with a convex probe (1-5 MHz). An A- or B-pattern was defined on the anterior chest. The presence or absence of posterolateral alveolar pleural syndrome (PLAPS) was defined on the posterolateral chest. Lung sliding was assessed in all views. The A-pattern refers to the expected US appearance of a healthy lung and is shown as repetitive horizontal echoic lines at regular intervals, parallel to the pleural line. The B-pattern refers to lung abnormalities that make the B-lines (imaging artifacts) discernible on US. B-lines appear as vertical lines extending from the visceral pleura to the far-field of the US image (13). Images of the anterosuperior and anteroinferior quadrants were acquired on the midclavicular line, at the second and fifth intercostal spaces, respectively. Presence of PLAPS was defined as the presence of any of the following abnormalities: 1– C-pattern areas (often representing areas of atelectasis or consolidation) corresponding to the presence of a bright echogenic structure on US; 2– an anechoic area suggestive of pleural effusion; or 3– B-pattern similar to that defined on the anterior chest (13). Images of the posterolateral chest were acquired between the mid- and posterior axillary lines, with the inferior posterolateral quadrant located at the thoracoabdominal transition. Lung US scans were considered abnormal if they had changes in three or more lung fields out of the eight lung fields evaluated. An abnormal lung field was defined as any field without lung sliding or with a non-A-pattern or with the presence of

PLAPS. Whether or not an alternative diagnosis to PE was present was defined based on lung US findings.

Lower limb US was performed with a linear probe (5-10 MHz) to scan the femoral and popliteal veins bilaterally. Three points were scanned in each extremity, two in the femoral vein (at the insertion point of the saphenous vein and in the region of transition between the proximal and mid-thigh) and one in the popliteal vein at the popliteal fossa. Deep vein thrombosis (DVT) was defined as the absence of complete compression of the vessel wall with slight probe compression, with or without the visualization of hyperechogenic areas within the vessel.

TTE was performed with a cardiac probe. The right ventricle (RV) to left ventricle (LV) diameter ratio (RV/LV ratio) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in the apical four-chamber view were assessed. An RV/LV ratio ≥ 1.0 or a TAPSE < 1.7 cm were considered abnormal (1).

Additionally, the patients underwent TTE performed by a cardiologist and lower limb US performed by a radiologist in order to test the agreement between the findings of experts (cardiologist and radiologist) and researchers (critical care fellows).

If the research team detected any threatening findings during the POCUS examinations, such as suspected pneumothorax, DVT, or severe cardiac dysfunction, the critical care team was informed, but the research team did not interfere with treatment decisions.

The following parameters were evaluated: epidemiological and clinical data, electrocardiograms, chest radiographs, and laboratory tests, including ultrasensitive troponin I, D-dimers, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

(NT-proBNP), and complete blood count. D-dimer levels were quantified by latex agglutination assay, and levels >400 ng/mL were considered elevated (laboratory reference value). Ultrasensitive troponin I levels were determined by chemiluminescent microparticle immunoassay. Levels >52 pg/mL suggest myocardial injury (laboratory reference value). NT-proBNP levels were determined by electrochemiluminescence, and levels >125 pg/mL were considered elevated according to the manufacturer's instructions. Levels twice as high as the upper limit (>250 pg/mL) were considered more accurate for assessing cardiac dysfunction.

Chest radiograph and electrocardiogram findings were classified as normal or abnormal. Abnormal chest radiograph results included consolidation, bilateral diffuse infiltrates, pleural effusion, or a combination of those. Abnormal electrocardiogram results included sinus bradycardia (heart rate [HR] <60 bpm), atrioventricular block, sinus tachycardia (HR ≥ 100 bpm), atrial fibrillation, atrial flutter, and S1Q3T3 pattern (a finding suggestive of RV overload).

The Wells score and revised Geneva score were calculated by the same researcher (A.M.G.) for all patients. Regarding the Wells score, the criterion of PE likely or PE unlikely was scored according to the clinical impression of the critical care team before performing CTA.

All patients underwent CTA for the diagnosis of PE. CTA images were obtained with a 16-channel CT scanner (Brilliance®, Philips Healthcare, Best, the Netherlands) in helical scan mode and analyzed using IMPAX® software (Agfa HealthCare, Mortsel, Belgium). The images were considered positive or negative for PE according to the report of two independent radiologists, one of them with expertise in thoracic radiology (T.S.G.). In case of disagreement, a

third radiologist analyzed the images. In patients with PE, thrombus location was defined according to the caliber of the affected vessel and classified as follows: main artery, lobar, segmental, or subsegmental. Scans were considered negative in the presence of adequate opacification of the pulmonary artery without filling defects. Also, the RV/LV ratio was measured in the four-chamber view.

Statistical analysis

Sample size was calculated using PEPI (version 11.65, 2016). To detect a 10% difference in sensitivity between the combined findings of multiorgan POCUS and CTA in detecting PE, with an accuracy of 12% and an alpha error of 0.05, a sample size of 85 patients was necessary. The calculation was based on a previous study that demonstrated a maximum sensitivity of multiorgan POCUS (lower limbs, lung, and heart) of 90% for PE detection (12). For sample size calculation, we considered an incidence of 30% of PE on CTA in critically ill patients (6).

Categorical variables were expressed as percentages. Quantitative data were expressed as mean and standard deviation (SD) if normally distributed, and as median and interquartile range if not normally distributed. Interobserver agreement of CTA and POCUS readings was assessed by kappa (κ) statistics, with κ values of 0.4-0.6 indicating moderate agreement, 0.61-0.8 high agreement, and 0.81-1.0 very high agreement. Groups were compared by Student's *t* test, Mann-Whitney U test, or chi-square test, as appropriate. Variables with $p < 0.1$ in univariate analysis and those with clinical relevance were included in multivariate analysis.

The diagnostic accuracy of POCUS and laboratory tests was analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curves when the variables were continuous. ROC curves were also constructed by combining categorical variables after logistic regression. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS, version 21.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTS

A total of 88 critically ill patients were included in the study. Mean patient age was 58 (SD, 15) years. Most patients were women (53%), and the mean Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3) was 60 (SD, 15). The main reason for ICU admission was acute respiratory failure (63%), followed by cardiopulmonary arrest (17%) and circulatory shock (12%). ICU mortality was 36% and 30-day hospital mortality was 43%.

Of 88 patients, 37 (42%) had PE detected on pulmonary CTA examination. Of these, 12 patients (32%) had PE in the main artery, three (8%) in the lobar branch, 18 (49%) in the segmental branch, and four (11%) in the subsegmental branch. The agreement in PE diagnosis between the two radiologists was very high, with a kappa value of 0.89.

Table 1 shows the main characteristics of the 88 patients. Patients were divided into two groups according to the presence or absence of PE. Patients without PE had a higher SAPS 3, more commonly had chronic kidney disease and sepsis, and more frequently required mechanical ventilation. The Wells

score was significantly higher in patients with PE than in those without PE (4.2 ± 2.5 vs 2.9 ± 1.9 ; $p=0.012$), but the Geneva score showed no significant difference between the groups (6.2 ± 3.4 vs 5.1 ± 2.8 ; $p=0.16$). The groups with and without PE did not differ significantly in mortality (37% vs 47%; $p=0.5$), length of ICU stay (5 [3-16] vs 9 [5-20] days; $p=0.28$), or length of hospital stay (21 [12-39] vs 18 [13-44] days; $p=0.68$).

Multiorgan POCUS scans

The mean time interval between multiorgan POCUS examinations and CTA was 10 (SD, 7.5) hours.

Of the 37 patients with positive findings for PE on CTA, 22 (60%) had RV dysfunction on POCUS TTE, with 63% sensitivity and 85% specificity. On lung POCUS, 28 patients (76%) had no alternative diagnosis, with 78% sensitivity and 40% specificity. On lower limb deep vein POCUS, seven patients (19%) had DVT, with 19% sensitivity and 94% specificity. The three POCUS findings (RV dysfunction, absence of an alternative diagnosis on lung POCUS, and presence of lower limb DVT) occurred simultaneously in only five patients (13%), but the combined result of RV dysfunction and absence of an alternative diagnosis on lung POCUS occurred in 24 patients with PE (65%).

Of 88 patients, 10 (11%) had evidence of lower limb DVT on POCUS, with no significant difference between the groups with and without PE (Table 2). The agreement between examinations performed by researchers and radiologists was 0.49.

Patients with PE tended to have a normal pattern on lung POCUS more commonly than patients without PE (51% vs 31%; $p=0.07$). Similarly, the group

without PE was more likely to have an alternative diagnosis based on lung POCUS than the group with PE (35% vs 22%; $p=0.06$).

Regarding POCUS TTE, patients with PE had a higher RV/LV ratio than those without PE, both in absolute values (0.98 ± 0.2 vs 0.82 ± 0.17 ; $p=0.01$) and when compared by the cut-off value of 1 (38% vs 8%; $p=0.001$). Patients with PE also had lower TAPSE values (1.7 ± 0.5 vs 2.0 ± 0.4 cm; $p=0.027$), indicating greater RV dysfunction in these patients. Comparing the groups by TAPSE cut-off value above or below 1.7 cm, patients with PE had a TAPSE <1.7 cm (47% vs 10%; $p=0.001$) more frequently than patients without PE. In both POCUS TTE and cardiologist-performed TTE, the presence of RV dysfunction was more frequent in patients with PE. The agreement between examinations performed by researchers and cardiologists was 0.42 (Table 2).

Biochemical quantifications

Patients with PE had higher D-dimer levels than patients without PE (4600 [2775-5001] vs 2205 [1220-3640] ng/mL; $p=0.001$). All patients with D-dimer levels below the cut-off value of 400 ng/mL did not have PE on CTA.

There was no significant difference between the groups with and without PE concerning NT-proBNP values (1420 [253-2752] vs 1013 [299-4114] pg/mL; $p=0.69$). Patients with PE had higher ultrasensitive troponin I levels than patients without PE (96 [28-297] vs 43 [24-90] pg/mL, $p=0.02$).

Combined diagnostic methods

Multivariate analysis showed that the presence of RV dysfunction, assessed by the presence of RV/LV ratio ≥ 1 , TAPSE < 1.7 cm, or visual RV dysfunction, had a relative risk (RR) of 2.79 (95% CI, 1.61-4.84) for the presence of PE. Absence of an alternative diagnosis, based on lung POCUS or normal chest radiograph findings, had an RR of 1.69 (95% CI, 1.12-2.63) for the presence of PE, and D-dimer levels > 1000 ng/mL had an RR of 2.54 (95% CI, 0.89-7.20) for the presence of PE (Table 3).

Combining POCUS with laboratory and clinical data provided optimal diagnostic accuracy for PE. Figure 1 shows the ROC curves for these combined variables. The combination with the highest accuracy included the following variables: 1– POCUS TTE with evidence of RV dysfunction (TAPSE < 1.7 cm or RV/LV ratio ≥ 1 or visual RV dysfunction); 2– absence of lung abnormalities on lung POCUS or chest radiograph; 3– plasma D-dimer levels > 1000 ng/mL; and 4– Wells score > 4 . This combination had an AUC of 0.86 (95% CI, 0.77-0.95), with 41% sensitivity and 100% specificity. Removing the Wells score from the model did not change the diagnostic accuracy, with an AUC of 0.85 (95% CI, 0.77-0.94). When evaluating the performance of each POCUS examination individually, TTE showed the highest diagnostic accuracy. Regarding laboratory tests, the parameter that improved accuracy when combined with POCUS was plasma D-dimer levels (Figure 1) Age, ultrasensitive troponin I, and NT-proBNP did not perform well, whether alone or in combination with other parameters.

DISCUSSION

Our findings showed that the combination of: 1– POCUS TTE with evidence of RV dysfunction evidenced by TAPSE <1.7 cm or an RV/LV ratio \geq 1, 2– absence of an alternative diagnosis to PE on lung POCUS or chest radiograph, 3– Wells score >4, and 4– D-dimer levels >1000 ng/mL has high diagnostic accuracy in predicting PE compared with CTA.

In the present study, the incidence of PE in patients undergoing pulmonary CTA for suspected PE was 42%. In non-critically ill hospitalized patients, it is estimated that 30% of CTA scans will be positive in patients with a high probability of PE (14). In our sample of high-risk patients, a large number of patients undergoing CTA had negative results for PE. We believe that many CTAs could have been avoided if a more comprehensive assessment of pre-test probability had been used. Despite its low sensitivity, multiorgan POCUS combined with clinical and laboratory data showed high specificity. Patients with findings suggestive of PE identified with this strategy would not need to undergo angioCT.

TTE with signs of RV dysfunction was the component of multiorgan POCUS with the highest diagnostic accuracy, with an RR of 2.8 for the diagnosis of PE. Lung US without an alternative diagnosis was the second most important component of multiorgan POCUS for PE diagnosis. Unlike TTE, lung US is a very easy test to perform and requires minimal training time. Lower limb US had the lowest impact on improving the accuracy of our results. It is estimated that 30% of patients with PE have lower limb DVT (15). In our sample, however, 19% of patients with PE had DVT. The possibility that thrombi may originate from the upper circulation in critically ill patients, mainly associated with the presence of central venous catheters, has already been

suggested in a previous study (16), but this association was not found in our sample. Also thrombi may be lodged in the iliac veins or the inferior vena cava, as well as having already completely detached and carried into the pulmonary circulation. Our results are consistent with those of a recent study involving critically ill patients that demonstrated a lower incidence of lower limb DVT in patients with PE (17).

D-dimer testing has been less used in critically ill patients because of its low specificity in this population (18). However, our results suggest that D-dimer levels, when combined with multiorgan POCUS, improve diagnostic accuracy for PE and may be useful especially if the cut-off value is adjusted for severity of disease and age (19). In our sample, a D-dimer cut-off value >1000 ng/mL maintained excellent sensitivity, with fewer false-positive results and a high negative predictive value. All patients with D-dimer levels <400 ng/mL did not have PE on pulmonary CTA, which reinforces the idea that D-dimers are very useful for diagnostic exclusion, even in critically ill patients.

Nazerian et al. (12) investigated patients with suspected PE in the emergency department and showed that multiorgan POCUS has higher diagnostic accuracy than single-organ POCUS. Our results demonstrate that the combination of clinical and laboratory data with multiorgan POCUS further improves diagnostic accuracy for PE in critically ill patients. Presence of RV dysfunction on TTE, absence of pulmonary differential diagnosis on lung POCUS or chest radiograph, elevated D-dimer levels above 1000 ng/mL, and a Wells score >4 provided the best combination for the diagnosis of PE compared with CTA. Conversely, variables classically associated with PE, such as

troponin and NT-proBNP (20), age (19), and the revised Geneva score (5), did not perform well in our population.

This study has limitations. First, 11 potentially eligible patients were not included in the study due to logistic reasons, as the maximum time interval of 24 hours allowed by the study protocol between POCUS and CTA was exceeded, but there is no reason to believe that these patients would differ from the included ones. Second, the agreement in TTE and lower limb venous US readings between researchers and experts was 0.42 and 0.49, respectively. This may have been influenced by the time elapsed between the two examinations, as both RV dysfunction on TTE and visualization of lower limb thrombi might be modified within a short time of treatment initiation (21). Third, we defined as a negative result the absence of PE on pulmonary CTA, which is currently the preferred imaging study for the diagnosis of PE. However, we did not follow up surviving patients for three months, which is considered gold standard to confirm that the patient did not have PE, nor did we perform autopsies on the patients who died.

In conclusion, multiorgan POCUS combined with clinical and laboratory data has good diagnostic accuracy for PE compared with CTA and might be useful in the ICU setting, both by providing an alternative method, when performing a CTA is too risky, and by reducing unnecessary tests, when the probability of disease is too high. Considering that multiorgan POCUS assessment of critically ill patients with suspected PE is an easy-to-perform, low-cost and low-risk technique, this diagnostic method combined to clinical and laboratory data could be easily implemented in clinical practice.

REFERENCES

1. Konstantinides et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019; 54(3):1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019.
2. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017; 20(3):135-140. doi: 10.1053/j.tvir.2017.07.002.
3. Tak T, Karturi S, Sharma U, Eckstein L, Poterucha JT, Sandoval Y. Acute Pulmonary Embolism: Contemporary Approach to Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Int J Angiol.* 2019; 28(2):100-111. doi: 10.1055/s-0039-1692636
4. Shen, JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41(3):482-92. doi: 10.1007/s11239-015-1250-2.
5. Bahloul M, Chaari A, Algia NB, Bouaziz M. Pulmonary embolism in intensive care unit “literature review”. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2012; 2(1):25-29. doi: 10.1016/j.tacc.2011.11.005.
6. Girardi AM, Bettiol RS, Garcia TS, Ribeiro GLH, Rodrigues ÉM, Gazzana

MB, Rech TH. Wells and Geneva Scores Are Not Reliable Predictors of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients: A Retrospective Study. *J Intensive Care Med.* 2020; 35(10): 1112-1117. doi: 10.1177/0885066618816280.

7. Patel P, et al Systematic review and meta-analysis of test accuracy for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(18):4296-4311. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001052.

8. Chen L, Malek T. Point-of-care ultrasonography in emergency and critical care medicine. *Crit Care Nurs Q.* 2018; 41(2): 94-101. doi: 10.1097/CNQ.000000000000190.

9. Mateo EM, Rivas MN. Clinical ultrasonography in venous thromboembolism disease. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020; 220(2):126-134. doi: 10.1016/j.rce.2019.05.014.

10. Islam M, Levitus M, Eisen L, Shiloh AL, Fein D. Lung Ultrasound for the Diagnosis and Management of Acute Respiratory Failure. *Lung.* 2020; 198(1):1-11. doi: 10.1007/s00408-019-00309-1.

11. Chatziantoniou A, et al. A combination of the Wells score with multiorgan ultrasound to stratify patients with suspected pulmonary embolism. *European Respiratory Journal.* 2015; 46(59):OA493. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.OA493

12. Nazerian P, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest.* 2014; 145(5):950-957. doi: 10.1378/chest.13-1087.

13. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: The BLUE Protocol. *Chest*. 2008; 134(1):117–25. doi: 10.1378/chest.07-2800.
14. Iles S, et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *QJM*. 2003; 96(3):211-5. doi: 10.1093/qjmed/hcg027.
15. Girard P, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest*. 2005; 128(3):1593-600. doi: 10.1378/chest.128.3.1593.
16. Viarasilpa T, Panyavachiraporn N, Marashi SM, Harn MV, Kowalski RG, Mayer AS. Prediction of Symptomatic Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients: The ICU-Venous Thromboembolism Score. *Crit Care Med*. 2020; 48(6):470-479. doi: 10.1097/CCM.0000000000004306.
17. Langevelde KV, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologic*. 2013; 98(2):309-15. doi: 10.3324/haematol.2012.069195
18. Linkins LA, Lapner ST. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017; 39(1):98-103. doi: 10.1111/ijlh.12665.
19. Schouten H, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346:f2492. doi: 10.1136/bmj.f2492.

20. Pradhan NM, Mullin C, Poor HD. Biomarkers and Right Ventricular Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020; 36(1): 141–153. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.011.

21. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Dannfelt AJ, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 1999; 99(10): 1325-30 doi: 10.1161/01.cir.99.10.1325.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Rogério Boff Borges for his assistance with the statistical analyses.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Adriana M. Girardi participated in study conception and design, data acquisition and drafting of the manuscript. Eduardo E. Turra participated in data acquisition. Regis Albuquerque participated in the preparation of the point-of-care ultrasound protocol and trained critical care fellows for imaging acquisition. Melina Loreto participated in statistical analysis. Tiago S. Garcia revised all pulmonary CTA and acquired data on imaging. Marcelo B. Gazzana and Tatiana H. Rech participated in study conception and design, analysis and interpretation of data, statistical analysis, drafting and revision of the manuscript.

The data sets used during the current study are available from the corresponding author on reasonable request. The study protocol was approved by the Institutional Review Board (number 2018-0282) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

FUNDING

This work was supported by *Fundo de Incentivo à Pesquisa e Ensino* (FIPE) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (project number 2018-0282).

TABLE AND FIGURE CAPTIONS

Table 1. Characteristics of the 88 patients included in the study.

Table 2. Results of biochemical measurements and imaging studies.

Table 3. Multivariate analysis.

Figure 1. ROC curves demonstrating the performance of individual and combined diagnostic methods in predicting pulmonary embolism. **A.** D-dimer levels > 1000 ng/mL. **B.** Transthoracic echocardiography with evidence of right ventricular dysfunction. **C.** Transthoracic echocardiography with right ventricular dysfunction + lung abnormalities on lung ultrasound or chest radiograph + D-dimer levels > 1000 ng/mL. **D.** Transthoracic echocardiography with evidence of right ventricular dysfunction + lung abnormalities on lung ultrasound or chest radiograph + D-dimer levels > 1000 ng/mL + Wells score >4.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Characteristics of the 88 patients included in the study.

Characteristics	All patients (n=88)	With PE (n=37)	Without PE (n=51)	p
Demographics				
Age (years)	58 ± 15	57 ± 15	59 ± 15	0.73
Male gender (n,%)	41 (47%)	15 (40%)	26 (50%)	0.45
SAPS 3 score	60 ± 15	57 ± 16	62 ± 14	0.047
Comorbidities				
Hypertension (n,%)	45 (51%)	19 (51%)	26 (50%)	1
Diabetes (n,%)	24 (27%)	7 (19%)	17 (33%)	0.2
Chronic kidney disease (n,%)	10 (11%)	1 (2%)	9 (18%)	0.04
Malignancy (n,%)	22 (25%)	9 (24%)	13 (25%)	1
Signs and symptoms				
Tachycardia ¹ (n,%)	44 (50%)	20 (54%)	24 (47%)	0.66
Tachypnea ¹ (n,%)	77 (87%)	33 (89%)	44 (86%)	0.75
Chest pain (n,%)	21 (24%)	14 (38%)	7 (14%)	0.018
Severity of illness				
Presence of sepsis (n,%)	40 (45%)	10 (27%)	30 (58%)	0.006
Use of vasopressors (n,%)	30 (34%)	10 (32%)	20 (39%)	0.33
Need for MV (n,%)	55 (62%)	18 (48%)	37 (72%)	0.03
Need for CVC (n,%)	57 (65%)	20 (54%)	37 (72%)	0.1
Immobilization ² (n,%)	32 (36%)	14 (38%)	18 (35%)	0.9
Prediction rules				
Wells score	3.4 ± 2.3	4.2 ± 2.5	2.9 ± 1.9	0.012
Wells score >4 (n,%)	41 (46%)	21 (57%)	20 (31%)	0.15
Revised Geneva score (n)	5.5 ± 3.1	6.2 ± 3.4	5.1 ± 2.8	0.16
Revised Geneva score >7 (n,%)	30 (34%)	15 (40%)	15 (29%)	0.39

CVC: central venous catheter; MV: mechanical ventilation; PE: pulmonary embolism; SAPS 3: Simplified Acute Physiology 3. ¹Tachycardia was defined as heart rate >100 bpm and tachypnea as respiratory frequency >20 rpm. ²Immobilization was defined as bed restriction >48 hours.

Table 2. Results of biochemical measurements and imaging studies.

Characteristics	All patients (n=88)	With PE (n=37)	Without PE (n=51)	p
Biochemical and imaging				
P/F ratio	187 (118-245)	152 (117-244)	180 (129-220)	0.73
D-dimers (ng/mL)	3054 (1672-4950)	4600 (2775-5001)	2205 (1220-3640)	0.001
N-terminal pro-BNP (pg/mL)	1147 (269-3858)	1420 (253- 2752)	1013 (299-4114)	0.69
Ultrasensitive troponin I (pg/mL)	51 (27-164)	96 (28-297)	43 (24-90)	0.02
Altered electrocardiogram (n,%)	50 (57%)	24 (65%)	26 (51%)	0.14
Altered chest x-ray (n,%)	65 (74%)	21 (57%)	44 (86%)	0.02
Poin-of-care ultrasound				
Altered lung ultrasound (n,%)	52 (59%)	18 (48%)	34 (66%)	0.1
Alternative diagnosis on lung ultrasound (n,%)	27 (31%)	8 (22%)	19 (37%)	0.08
Presence of DVT in lower limbs (n,%)	10 (11%)	7 (19%)	3 (6%)	0.08
Visual RV dysfunction (n,%)	9 (10%)	7 (19%)	2 (4%)	0.034
RV/LV ratio	0.9 ± 0.2	1 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.01
RV/LV ratio >1 (n,%)	19 (20%)	14 (38%)	4 (8%)	0.001
TAPSE (cm)	1.9 ± 0.5	1.7 ± 0.5	2.0 ± 0.4	0.027
TAPSE <1,7 (n,%)	23 (26%)	18 (47%)	5 (10%)	0.001
Echography performed by specialist				
Presence of DVT in lower limbs (n,%)	6 (7%)	5 (13%)	1 (2%)	0.1
Visual RV dysfunction (n,%)	22 (25%)	16 (43%)	6 (12%)	0.001

DVT: deep vein thrombosis; LV: left ventricle; NT-proBNP: N-terminal pro-BNP (brain natriuretic peptide); PE: pulmonary embolism; P/F ratio: partial arterial oxygen pressure divided by inspired oxygen fraction; RV: right ventricle; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Table 3. Multivariate analyses.

Variables	Odds ratio	95% CI
Presence of RV dysfunction*	2.79	1.61-4.84
No alternative diagnosis**	1.69	1.12-2.63
D-dimers >1000 ng/mL	2.54	0.89-7.20

95% CI: 95% confidence interval.

*RV/LV ratio >1 or TAPSE (tricuspid annular plane systolic) <1,7 cm or visual RV dysfunction.

**By lung point-of-care ultrasound or chest x-ray.

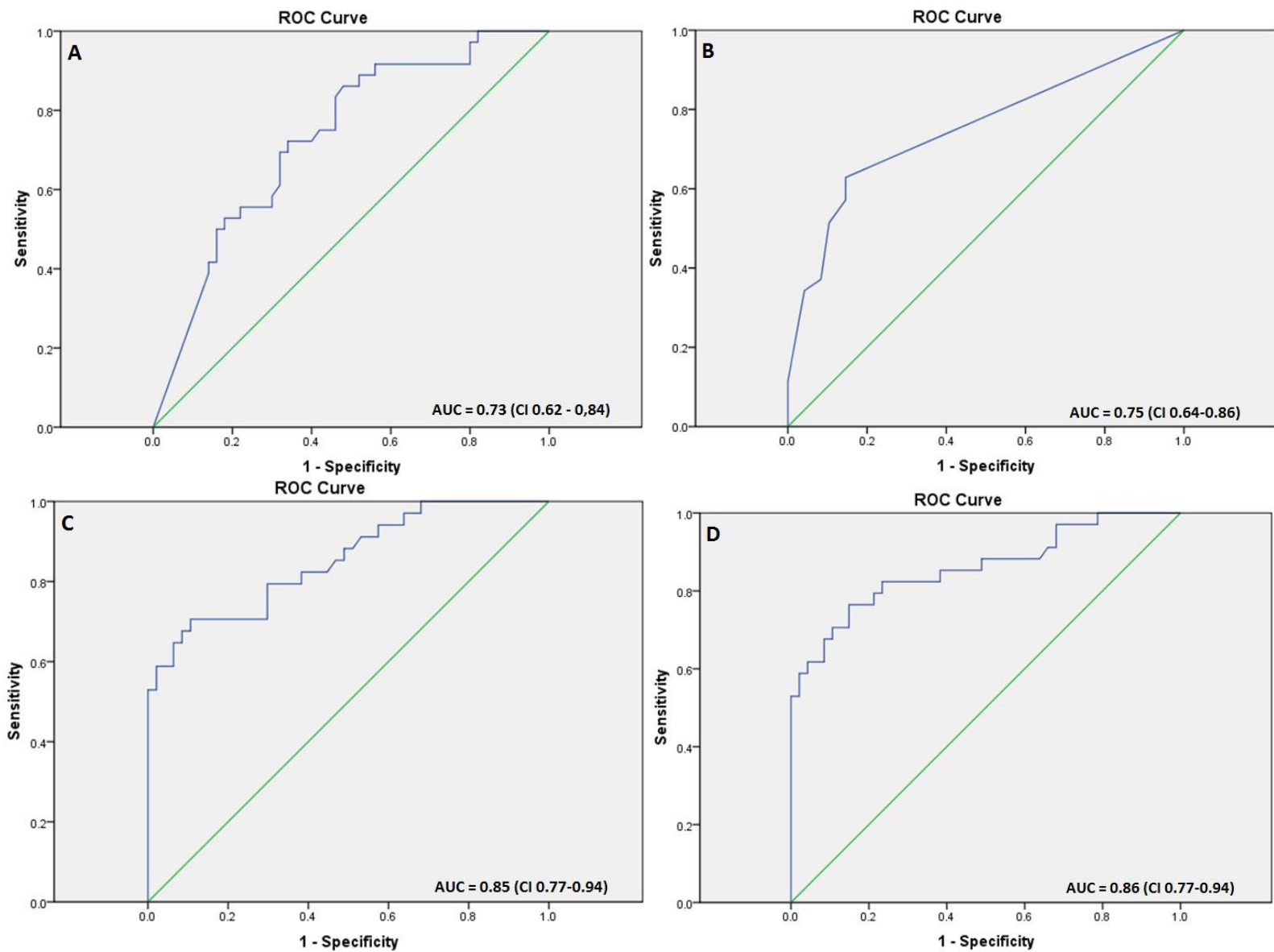


Figure 1. ROC curves demonstrating the performance of individual and combined diagnostic methods in predicting pulmonary embolism. **A.** D-dimer levels > 1000 ng/mL. **B.** Transthoracic echocardiography with evidence of right ventricular dysfunction. **C.** Transthoracic echocardiography with right ventricular dysfunction + lung abnormalities on lung ultrasound or chest radiograph + D-dimer levels > 1000 ng/mL. **D.** Transthoracic echocardiography with evidence of right ventricular dysfunction + lung abnormalities on lung ultrasound or chest radiograph + D-dimer levels > 1000 ng/mL + a Wells score >4.

ARTIGO 2

Incidence of pulmonary embolism in patients with COVID-19

Artigo publicado no formato Carta ao Editor exigido pelo periódico

Intensive Care Medicine (fator de impacto 17,440)

Incidence of pulmonary embolism in patients with COVID-19

Authors: Tatiana Helena Rech^{1,2} , Adriana Muradás Girardi³ and Marcelo Basso Gazzana^{2,4}.

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

2. Programa de Pós-Graduação Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

4. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence: threch@hcpa.edu.br

Unidade de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Accepted: 30 April 2020

Published online: 20 May 2020

DOI: 10.1007/s00134-020-06081-8

Dear Editor,

We read with great interest the article by Helms and colleagues [1], "High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter

prospective cohort study,” published in Intensive Care Medicine in April 2020. In this interesting paper, the authors provide information on the incidence of thrombotic events, especially pulmonary embolism (PE), in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to SARSCoV-2 infection. This is an important topic that merits further discussion. We have noted a few points that may interfere with the interpretation of the results.

First, the reported incidence of PE of 25% (including three cases of subsegmental PE) on computed tomography pulmonary angiography (CTPA) performed for suspected PE in patients with ARDS due to COVID-19 is not higher than expected. When a two-level classification of the pretest probability of PE is used, a 30% incidence can be predicted in the PE-likely category [2]. We published the results of a retrospective study showing a PE incidence of 30.4% in a medical population of critically ill patients undergoing CTPA for suspected PE [3]. Moreover, in a prospective study, the incidence of PE on CTPA performed for suspected PE was 39% (Girardi et al., data in preparation). Taken together, these results point to a high incidence of PE in critically ill medical patients with respiratory failure, regardless of SARS-CoV-2 infection.

Second, PE is among the most commonly missed deadly diagnoses, possibly because of the low sensitivity and specificity of PE signs and symptoms. In fact, PE is a frequent finding in critically ill patients undergoing autopsy [4]. Historical controls might not have been considered to have PE, mainly outside the pandemic period, and, as expected, have not been subjected to investigation.

Third, D-dimer, a fibrin degradation product that increases in acute thromboembolic events has a very low specificity in the critically ill, because

many clinical conditions associated with fibrin formation are present in intensive care unit (ICU) patients [5]. In our study, patients without PE had a median D-dimer level of 3.3 (0.2–36) mg/mL, similar to 2.3 (1.2–20) mg/mL observed in patients with Covid-19 in the study by Helms et al. [1].

Fourth, although prediction scores are not reliable for PE diagnosis in critically ill patients [3], efforts should be made to avoid overtesting with CTPA, as patients can be exposed to undesirable ionizing radiation doses, in addition to the risks of transportation out of the ICU [2]. In the study by Helms et al. [1], CTPA was performed in 66% of patients. Although the percentage of acceptable use of CTPA in critically ill patients is unknown, 66% appears to be higher than recommended, mainly in a population with a well-defined alternative diagnosis to PE.

In conclusion, historical controls are not the best control group. Despite the fact that we are facing new diagnostic and therapeutic challenges in patients with ARDS due to COVID-19, study design should be carefully considered in interpreting the results.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare they have no conflicts of interest.

PUBLISHER'S NOTE

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

REFERENCES

1. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Iere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fa-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes P-M, Meziani F, For the CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) (2020) High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
2. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) (2019) ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
3. Girardi AM, Bettiol RS, Garcia TS, Ribeiro GLH, Rodrigues ÉM, Gazzana MB, Rech TH (2018) Wells and Geneva scores are not reliable predictors of pulmonary embolism in critically ill patients: a retrospective study. *J Intensive CareMed.* <https://doi.org/10.1177/0885066618816280>
4. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S (2013) When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ* 347:f3368. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3368>

5. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, Ding X, Zhao H, Zhang H, Wang C, Zhao J, Sun X, Tian R, Wu W, Wu D, Ma J, Chen Y, Zhang D, Xie J, Yan X, Zhou X, Liu Z, Wang J, Du B, Qin Y, Gao P, Qin X, Xu Y, Zhang W, Li T, Zhang F, Zhao Y, Li Y, Zhang S (2020) Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>

CONCLUSÕES

A acurácia diagnóstica da ecografia à beira do leito associada a dados clínicos e laboratoriais é alta quando comparada à angioTC de artérias pulmonares. A associação que apresentou maior acurácia foi: 1- ecografia cardíaca com identificação de disfunção de VD; 2- ausência de diagnóstico alternativo em ecografia pulmonar ou radiograma de tórax; 3- D-dímeros com valor >1000 ng/ml; e 4- escore de wells >4 . Essa combinação apresentou AUC na curva ROC de 0,86 (IC 95%, 0.77-0.95). A avaliação combinada sem a inclusão do escore de Wells torna a avaliação menos subjetiva (o escore de Wells sofre essa crítica) e não perde em acurácia diagnóstica, com AUC 0,85 (IC 95%, 0.77-0.94).

A ecografia cardíaca transtorácica com presença de disfunção de VD foi o componente da ecografia multiórgão à beira do leito com maior acurácia quando avaliada de forma isolada, com AUC na curva ROC de 0,75 (IC 95%, 0.64-0.86). Diversas associações foram feitas com intuito de avaliar quais exames laboratoriais e aspectos clínicos poderiam elevar a acurácia diagnóstica da ecografia à beira do leito. O único fator que, quando associado às ecografias à beira do leito, teve impacto no aumento da acurácia diagnóstica foi a dosagem sérica de D-dímeros >1000 ng/ml. A associação de troponina I ultrasensível, NT-próBNP, idade e outras variáveis clínicas não obtiveram bom desempenho.

Em nossa amostra de pacientes criticamente doentes, 42% dos pacientes apresentou achados positivos para TEP na angioTC de artérias pulmonares. Não há dados que definam o valor esperado de achados positivos para TEP em angioTC de artérias pulmonares na população específica de

pacientes criticamente doentes. Dados clássicos sugerem que serão encontrados sinais sugestivos de TEP em 30% das angioTC de artérias pulmonares em pacientes considerados de alto risco submetidos ao exame por suspeita diagnóstica de TEP. Portanto, nos parece que a incidência encontrada na nossa população esteja de acordo com os valores esperados da literatura, pois a população de pacientes criticamente doentes é certamente uma das populações de mais alto risco para TEP.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese de doutorado foi fruto de uma intensa pesquisa sobre como melhorar o diagnóstico de TEP em pacientes criticamente doentes, já que esta é uma população com elevada incidência de TEP por apresentar múltiplos fatores de risco concomitantemente. Elaboramos este projeto após resultados de estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa que demonstraram que os atuais modelos de predição de risco de TEP não possuem boa acurácia diagnóstica na população de pacientes internados em CTI. O objetivo de nosso trabalho foi procurar alternativas para realizar este diagnóstico, já que este é um tema de elevada importância clínica e não possui, até o momento, uma forma bem estabelecida de investigação diagnóstica.

Apesar da elevada incidência de TEP em pacientes de unidades de terapia intensiva, pouco se sabe da epidemiologia da doença nesses pacientes e muitas das práticas adotadas são baseadas em estudos de pacientes não críticos. Como o diagnóstico precoce é fundamental para reduzir a morbimortalidade dos pacientes com TEP e os escores preditivos de risco comumente utilizados não possuem boa acurácia diagnóstica nessa população, os exames de imagem confirmatórios, como a angioTC de artérias pulmonares, acabam sendo, por vezes, excessivamente realizados.

Consideramos que esse projeto vai ao encontro de uma tendência mundial que procura fazer diagnósticos e oferecer tratamentos da forma mais racional e menos invasiva possível, evitando potenciais danos aos pacientes. O excesso de angioTCs de tórax para investigação de TEP é um ponto crítico e objeto da campanha mundial *Choosing Wisely*, que alerta e guia as sociedades médicas a respeito de condutas que vem sendo implementadas de forma

equivocada. Esta campanha reforça a ideia que exames radiológicos excessivos podem ser danosos quando solicitados de forma inadvertida ou desnecessária.

Com o uso crescente da ecografia em CTI e com estudos em pacientes não críticos utilizando este método para diagnóstico de TEP, projetamos um estudo que incluiu dados clínicos, exames laboratoriais e ecografias multiórgão à beira do leito para tentar auxiliar na tomada de decisão frente a um paciente gravemente doente com suspeita diagnóstica de TEP.

Os resultados obtidos neste estudo são animadores, especialmente por se tratar de uma área do conhecimento pouco explorada. Com métodos diagnósticos de fácil acesso, baixo custo e mínima invasão, conseguimos aumentar ou reduzir a suspeição diagnóstica de TEP de forma significativa, permitindo uma maior confiança na tomada de decisão de tratamento, pois a suspeição clínica sem esses dados complementares apresenta baixo desempenho em prever TEP. Baseado nesses resultados, consideramos que possa ser possível tomar decisões com maior segurança frente a um paciente com suspeita de TEP internado em CTI, evitando assim a realização de angioTCs de tórax em excesso. Outro ponto importante a ser ressaltado, é que nosso protocolo de estudo é bastante semelhante ao utilizado na prática clínica assistencial, envolvendo recursos habitualmente presentes e disponíveis em CTI e, portanto, facilmente reproduzível.

Ao apresentar esses resultados estamos acrescentando uma nova informação na construção do conhecimento de uma área pouco estudada e que pode representar um importante avanço na prática assistencial. Acreditamos que o próximo passo a ser desenvolvido após a validação desses

resultados em outras series de pacientes é a criação de um fluxograma de investigação diagnóstica específico para pacientes criticamente doentes, semelhante aos utilizados para pacientes não críticos. Desta forma, pretendemos melhorar a assistência de pacientes criticamente doentes com suspeita de TEP e presumir que estaremos impactando favoravelmente no respectivo prognóstico.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO 1

Ficha de coleta de dados

Nome:

Prontuário:

Idade:

Sexo:

SAPS 3:

Data da internação no HCPA:

Data internação no CTI:

Data da alta do CTI:

Data da alta do hospital:

Óbito () SIM () NÃO

Óbito CTI () SIM () NÃO

Data do óbito:

Motivo da internação em CTI:

Dispneia () SIM () NÃO

Dor torácica () SIM () NÃO

Taquipneia () SIM () NÃO

HAS () SIM () NÃO

DM2 () SIM () NÃO

DRC () SIM () NÃO

Hemodiálise () SIM () NÃO

Neoplasia () SIM () NÃO

Sepse () SIM () NÃO

- Instabilidade hemodinâmica () SIM () NÃO
- Uso de vasopressor () SIM () NÃO
- Uso de ventilação mecânica () SIM () NÃO
- Acesso venoso central () SIM () NÃO

Tempo em VM (em dias):

Dias livres de VM (em 28 dias):

Tempo de internação hospitalar (em dias):

Tempo de internação em CTI (em dias)

Relação P/F:

Avaliação subjetiva pela equipe assistente: TEP é o diagnóstico mais provável na opinião da equipe? () SIM () NÃO

Escore de Wells _____

- TEP diagnóstico mais provável () SIM () NÃO
- TVP/TEP prévio () SIM () NÃO
- Sinais clínicos de TVP () SIM () NÃO
- Imobilização/cirurgia () SIM () NÃO
- FC >100 bpm () SIM () NÃO
- Hemoptise () SIM () NÃO
- Neoplasia () SIM () NÃO

Escore de Genebra revisado: _____

Idade

- TVP/TEP prévio () SIM () NÃO

Cirurgia nas últimas 4 semanas () SIM () NÃO
Neoplasia () SIM () NÃO
Dor unilateral membros inferiores () SIM () NÃO
Dor à palpação membros inferiores () SIM () NÃO
Hemoptise () SIM () NÃO
Valor FC

Data e hora da realização da angioTC de artérias pulmonares:

Presença de TEP () SIM () NÃO
Local () principal () lobar () segmentar () subsegmentar
Medida da razão VD/VE na angioTC:

Ecografia pulmonar DIREITA Data e hora:

Anterior superior () A () B () com deslizamento
Anterior inferior () A () B () com deslizamento
Látero-posterior superior () APPLP () Ausência de APPLP () com
deslizamento
Látero-posterior inferior () APPLP () Ausência de APPLP () com
deslizamento

Ecografia pulmonar ESQUERDA Data e hora:

Anterior superior () A () B () com deslizamento
Anterior inferior () A () B () com deslizamento

Látero-posterior superior () APPLP () Ausência de APPLP () com deslizamento

Látero-posterior inferior () APPLP () Ausência de APPLP () com deslizamento

Diagnóstico alternativo presumido? () SIM () NÃO Qual?

Ecografia venosa de membros inferiores **Data e hora:**

Presença de TVP () SIM () NÃO

Trombo visível () SIM () NÃO

Ausência de compressibilidade () SIM () NÃO

Ecografia cardíaca transtorácica **Data e hora:**

Razão VD/VE:

TAPSE:

Tamanho do VD:

Hipocinesia do VD () SIM () NÃO

Desvio paradoxal do septo () SIM () NÃO

Sinal de McConnell () SIM () NÃO

Tratamento

Anticoagulação () SIM () NÃO

Trombolítico () SIM () NÃO

Filtro de veia cava () SIM () NÃO

Embolectomia por cateter () SIM () NÃO

Embolectomia cirúrgica () SIM () NÃO

Complicações do tratamento em até 7 dias () SIM () NÃO Qual?

Exames complementares:

Resultado D-dímeros:

Resultado Troponina I ultrasensível:

Resultado NT-proBNP:

Resultado hemoglobina:

Resultado plaquetas:

Resultado ECG: () normal () alterado

Laudo radiograma de tórax: () normal () alterado

Ecografia dos especialistas

Ecocardiografia: Data: Hora:

Fração de ejeção:

Disfunção de VD no laudo: () SIM () NÃO

TAPSE:

Ecografia membros inferiores: Data: Hora:

Presença de TVP no laudo () SIM () NÃO

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto número 2018-1082

Título do Projeto: **Acurácia diagnóstica da ecografia multiórgãos à beira do leito no diagnóstico da tromboembolia pulmonar aguda**

Você (ou seu familiar) está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o uso da ecografia (ultrassom) das pernas, do pulmão e do coração juntamente com dados clínicos para avaliar a possibilidade diagnóstica de embolia pulmonar, que é uma doença causada por oclusão dos vasos pulmonares por trombos (coágulos) causando dificuldade na passagem do sangue e podendo levar à sequelas pulmonares e cardíacas de leves a graves, dependendo do tamanho dos vasos envolvidos e das doenças prévias do paciente. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa (ou que seu familiar participe), os procedimentos envolvidos em sua participação (ou do seu familiar) são os seguintes: realização de ecografia das pernas, pulmão e coração além de pesquisa e coleta de dados de prontuário, além de coletas de sangue de 10 ml. A realização das ecografias levarão cerca de 20 minutos ao todo para serem executadas.

O risco associado à pesquisa é ter algum mínimo desconforto durante a realização das ecografias devido à pressão leve que deve ser realizada no peito e pernas na realização do exame. Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são a aquisição de um melhor entendimento do risco

de embolia pulmonar em pacientes com esta suspeita clínica. Para você (ou seu familiar), o benefício poderá ser no achado de alterações clínicas que necessitem tratamento imediato como trombose nas pernas ou alterações cardíacas agudas ou também achados incidentais relacionados à outras doenças, mas que merecem atenção e serão informadas à equipe assistente para seguimento de investigação.

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

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e você (ou seu familiar) não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano resultante da participação na pesquisa, você (ou seu familiar) receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo financeiro para você (ou seu familiar).

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

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável: Tatiana Helena Rech pelo telefone (51) 3359 8637 ou 3359 8639, pelo celular (51) 99959 3669 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 3359 7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8 h às 17 h.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO 3

CARTA DE ACEITE DA PLATAFORMA BRASIL

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Acurácia diagnóstica da ecografia multiorgãos a beira leito no diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda

Pesquisador: Tatiana Helena Rech

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 94281018.4.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.881.984

Apresentação do Projeto:

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma doença relativamente comum e de alta incidência em pacientes críticos, porém possui sinais e sintomas inespecíficos e comuns a diversas outras doenças. Existem diversos escores de probabilidade pré-teste para avaliação e orientação no seguimento diagnóstico de pacientes com suspeita de TEP, sendo os mais utilizados os escores de wells e genebra. Estudo recente realizado por nosso grupo de pesquisa, ainda não publicado, encontrou uma baixa sensibilidade e especificidade desses escores na predição de risco de TEP em pacientes críticos. Será realizada busca ativa de todos pacientes que tiverem uma solicitação de angioTC de tórax por suspeita de TEP diariamente no CTI e na UV do HCPA. Estes pacientes serão convidados a participar do estudo por meio de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Após a assinatura do TCLE, o paciente será submetido à ecografia de membros inferiores, ecografia pulmonar e ecocardiografia transtorácica poin-of-care, feita por médicos do Serviço de Medicina Intensiva e do Serviço de Emergência do HCPA com curto tempo de treinamento em ecografia (leitor júnior). Todos exames serão executados seguindo um mesmo protocolo de aquisição de imagens, conforme definido em treinamento prévio, preferencialmente antes da realização de angioTC de tórax e sem o conhecimento do resultado da angioTC. O limite máximo aceitável de diferença de tempo entre a realização das ecografias e da angioTC será de 24 horas.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

ANEXO 4

CARTA DE ACEITE DO CENTRO DE PESQUISA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2018/0282

Pesquisadores:

TATIANA HELENA RECH

ADRIANA MURADAS GIRARDI

MARCELO BASSO GAZZANA

Número de Participantes: 130

Título: Acurácia diagnóstica da ecografia multiórgãos a beira do leito no diagnóstico da tromboembolia pulmonar aguda

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

