

1. JUSTIFICATIVA

A embolia pulmonar é uma doença grave e potencialmente fatal. Cerca de 20% dos pacientes falecem nas duas horas seguintes ao início dos sintomas e aproximadamente 60% dos óbitos ocorrem em até duas semanas após o diagnóstico.

Dados norte-americanos mostram uma incidência de embolia pulmonar de mais de 630.000 casos ao ano, levando a 100.000 óbitos. Estudos brasileiros em necropsias mostram uma prevalência de embolia pulmonar de 4% a 5% dos casos e relação direta com óbito variando de 10% a 70%.

O tratamento ambulatorial tem sido recomendado em pacientes menos graves, o que torna fundamental o emprego de estratégias para estratificação de risco na embolia pulmonar. Embora escores de prognóstico clínico e tomográfico para embolia pulmonar tenham sido desenvolvidos e validados, ainda não há estudos avaliando a interrelação entre estes escores. O presente estudo tem como objetivo principal avaliar a relação entre os escores de imagem tomográficos e parâmetros clínicos de avaliação prognóstica em pacientes hospitalizados com embolia pulmonar.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Avaliar a relação entre escore tomográfico, escore clínico de gravidade e o prognóstico em pacientes hospitalizados com embolia pulmonar.

Objetivos específicos:

- Avaliar a relação entre escore tomográfico e mortalidade, em 30 e 90 dias;
- Avaliar a relação entre escore clínico e tomográfico de prognóstico na embolia pulmonar.

3. INTRODUÇÃO

A embolia pulmonar (EP) é uma doença grave e potencialmente fatal. É uma das formas da apresentação do tromboembolismo venoso (TEV), que também inclui a trombose venosa profunda (TVP). (1) Apesar de a EP e a TVP serem manifestações de uma mesma doença, estas entidades são distintas em relação à apresentação clínica, gravidade e prognóstico. (1)

A maioria dos êmbolos pulmonares decorre da migração de trombos originados da TVP de membros inferiores. Neste caso, até 80% dos pacientes com EP apresentam sinais ou sintomas de TVP. (1) Na ausência de tratamento da TVP, entre 25% e 30% das obstruções das veias das panturrilhas (TVP distal) se estendem às veias profundas das coxas e da pelve (TVP proximal). A TVP proximal associa-se à EP em até 50% dos casos. (1)(2)(3) A mortalidade intra-hospitalar na EP é maior do que na TVP e o risco de EP fatal é cinco vezes maior nos pacientes com apresentação clínica inicial de EP do que naqueles com apresentação clínica inicial de TVP. (4)(5) Nos casos de EP maciça com colapso circulatório, o risco de óbito é 17 vezes maior quando comparada à TVP. (6)

3.1. Epidemiologia

A incidência da EP é difícil de ser definida, uma vez que, em muitos casos, o diagnóstico somente é realizado *post-mortem*. (4) A ausência de suspeição clínica de EP e a indefinição do diagnóstico também dificultam a avaliação da sua incidência. (3) Entretanto, houve um aumento do diagnóstico dos eventos tromboembólicos nos últimos 25 anos, sendo este atribuído ao avanço dos métodos diagnósticos, como da angiotomografia computadorizada de tórax (angioTC), ao envelhecimento populacional

e ao aumento dos procedimentos cirúrgicos de alto risco, como as cirurgias oncológicas e ortopédicas de grande porte. (4)(7)

Os estudos populacionais revelam incidências variáveis de TEV de 1:1.000 habitantes/ano a 50:1.000 habitantes/ano. (1)(2)(8)(9) Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que ocorram 300.000 óbitos/ano atribuídos à EP. Em 10% a 30% dos casos, o óbito ocorre na primeira hora após o evento. (1)(10) Até 90% dos óbitos associados à EP ocorrem em pacientes que não estiveram sob suspeita de EP e, conseqüentemente, não foram tratados. (8)

Nordstrom e colaboradores avaliaram 2.356 autópsias em Malmö, Suécia. (11) A EP foi diagnosticada em 18,3% dos casos, tendo sido definida como causa direta ou contribuinte do óbito em 13,1% dos casos. Golin e colaboradores realizaram levantamento brasileiro em mais de 16.000 necropsias, nos anos de 1979 a 1995. A EP foi encontrada em 4,7% dos casos, sendo a causa de morte em 68%. (12) Menna-Barreto e colaboradores avaliaram 767 necropsias realizadas na cidade de Porto Alegre, entre 1985 a 1995. (13) A EP foi encontrada em 3,9% dos casos, sendo a causa de morte em 10%.

A taxa de mortalidade resultante da EP é bastante variável, cerca de 2% em pacientes com estabilidade hemodinâmica a 95% após parada cardiorrespiratória. (14) A EP é considerada a principal causa de morte passível de prevenção em pacientes hospitalizados nos EUA. (15) No estudo ICOPER, Goldhaber e colaboradores avaliaram 2.454 pacientes em 52 hospitais de sete países. (16) As taxas de mortalidade em três meses foram de 15,1% em pacientes com estabilidade hemodinâmica e de 58,3% em pacientes com instabilidade hemodinâmica. Apesar de medidas de suporte, 75% dos óbitos ocorrem precocemente à admissão hospitalar. (10) Portanto, torna-se fundamental estratificar os pacientes de acordo com parâmetros de gravidade da EP. (14)

3.2. Fatores de risco

Diversos fatores de risco adquiridos ou hereditários estão associados à EP. (1)(4)(7)(11) O mecanismo fisiopatológico destes fatores resulta de três pilares descritos por Virchow no século 19, conhecidos por “Triade de Virchow”: estados de hipercoagulabilidade, estase venosa e a lesão vascular. (8)

A identificação de fatores de risco para EP alerta quanto à possibilidade do diagnóstico e permite sua investigação e tratamento apropriados. (17) Além disso, alguns fatores de risco, tal como a neoplasia maligna, parecem ser, ainda, fatores de risco para óbito em EP. (2) Contudo, a EP idiopática (sem fatores de risco associados) está presente em até 20% das EP. (16)

Dentre os fatores de risco adquiridos de EP, um dos principais é a idade. Pacientes com mais de 40 anos têm risco aumentado em relação a pessoas mais jovens e, a cada década subsequente, o risco de EP duplica. (18) Em indivíduos com 80 anos, o risco é oito vezes maior do que em pacientes com 50 anos. Em 60% dos casos de EP, a idade dos pacientes é superior a 65 anos. (8)

Outro fator de risco adquirido para TEV é a neoplasia maligna, aumentando o risco de quatro a seis vezes. (19) A associação parece ser multifatorial e inclui: (i) produção de fatores pró-trombóticos pelo tumor (proteases e fatores tissulares); (ii) produção de fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1 e interleucina 2 por células neoplásicas, monócitos e macrófagos; (iii) lesão endotelial; (iv) lesão vascular associada a tratamentos quimioterápicos com derivados de platina, tamoxifeno, mitomicina e fatores estimuladores de colônia; (v) mecanismos obstrutivos do próprio tumor; (vi) inserção de cateteres intravasculares, que, interagindo com os outros mecanismos, potencializa a tendência ao TEV. (20) Heit e colaboradores avaliaram uma coorte prospectiva de 1.791 habitantes da cidade de Olmest, Minnesota e encontraram uma taxa maior de recorrência no primeiro ano do evento trombótico inicial, com risco relativo de 4,24 (IC 95%, 2,58-6,95) na presença de câncer em tratamento quimioterápico. (24)

Outros fatores de risco adquiridos para TEV são trauma, gravidez, puerpério, hospitalizações e cirurgias. Entre os pacientes politraumatizados, a EP é a uma das principais causas de óbito após o primeiro dia de internação. (21)(22) Fraturas de pelve, lesões vasculares e imobilidade são fatores de risco independentes neste grupo. (21) As grandes cirurgias ortopédicas, como a artroplastia de quadril e de joelho, as cirurgias oncológicas e as cirurgias em idosos apresentam alto risco para EP. (21) Contudo, até 80% dos pacientes internados com sintomas de TEV não foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, sendo este grupo não cirúrgico constituído, basicamente, por pacientes clínicos. (23)

A presença de história pregressa de TEV é um fator de risco de recorrência. (18) Em pacientes com história pregressa de TEV, a associação ao longo da vida com outros fatores de risco, p.ex. cirurgias, trauma, dentre outros, aumenta o risco de recorrência em cerca de oito vezes quando comparado a pacientes com os mesmos fatores de risco, mas sem passado de TEV. (18)

As tendências pró-trombóticas, denominadas trombofilias, são também fatores de risco para TEV. As trombofilias podem ser de causa congênita ou adquirida. (25) Dentre as trombofilias que apresentam maior risco para EP estão as deficiências dos anticoagulantes naturais como a antitrombina, a proteína C e a proteína S, com risco relativo de cinco a dez vezes. (25)(26) Duas mutações protrombóticas em genes que codificam proteínas da coagulação, a mutação no fator V (conhecida como fator V Leiden) e no gene da protrombina (mutação G20210A), são consideradas alterações com risco relativo moderado, entre dois e cinco vezes. Entretanto, estas duas mutações são as trombofilias congênicas mais prevalentes, podendo ser encontradas em até 50% dos pacientes com TEV na população caucasiana. (25)(26)

A tabela 1 lista os principais fatores de risco para EP.

Tabela 1. Fatores de risco adquiridos e hereditários para Embolia Pulmonar

Adquiridos	
Idade > 40 anos	Tromboembolismo venoso prévio
Obesidade	Câncer em atividade ou oculto
Gravidez e pós-parto	Insuficiência cardíaca congestiva
Cirurgia	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Trauma de grande porte ou em membros inferiores	Imobilidade (internação, viagem prolongada, paresia)
Hormonioterapia	Síndrome nefrótica
Doença inflamatória intestinal	Hemoglobinúria paroxística noturna
Pós-operatório em UTI	Neoplasias mieloproliferativas
Cateterização venosa central	
Tratamento de câncer (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, inibidores de angiogênese)	Síndrome do anticorpo anti-fosfolípide
Hereditários	
Mutação fator V Leiden	Deficiência da proteína C e S
Mutação do gene da protrombina G20210A	Deficiência da antitrombina

Fonte: Rosendaal *et al.*, 2010; Geerts *et al.*, 2008

3.3. Fisiopatologia da embolia pulmonar grave

Do ponto de vista fisiopatológico, os óbitos causados pela EP estão associados à alteração do débito cardíaco, à função cardiopulmonar e às condições clínicas prévias, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), as neoplasias, dentre outras. (5)(6)(16)(27) A gravidade da EP tem sido cada vez mais relacionada à condição e à apresentação clínica do que à avaliação isolada da distribuição anatômica do êmbolo nas artérias pulmonares. (11)(28)

Na presença do choque cardiogênico como manifestação da EP, a falência cardíaca é resultante da sobrecarga e da isquemia do ventrículo direito (VD), secundárias à hipertensão pulmonar. (10) Isto leva à redução da pré-carga no átrio esquerdo (AE). O aumento da pressão no VD pode causar desvio do septo interventricular para a esquerda e também reduzir a pré-carga do ventrículo esquerdo (VE). Estas alterações influenciam na distensibilidade do VE, reduzem a sua pré-carga e a sua pós-carga, com conseqüente redução do débito cardíaco. (10)

A figura 1 mostra a fisiopatologia da EP grave.

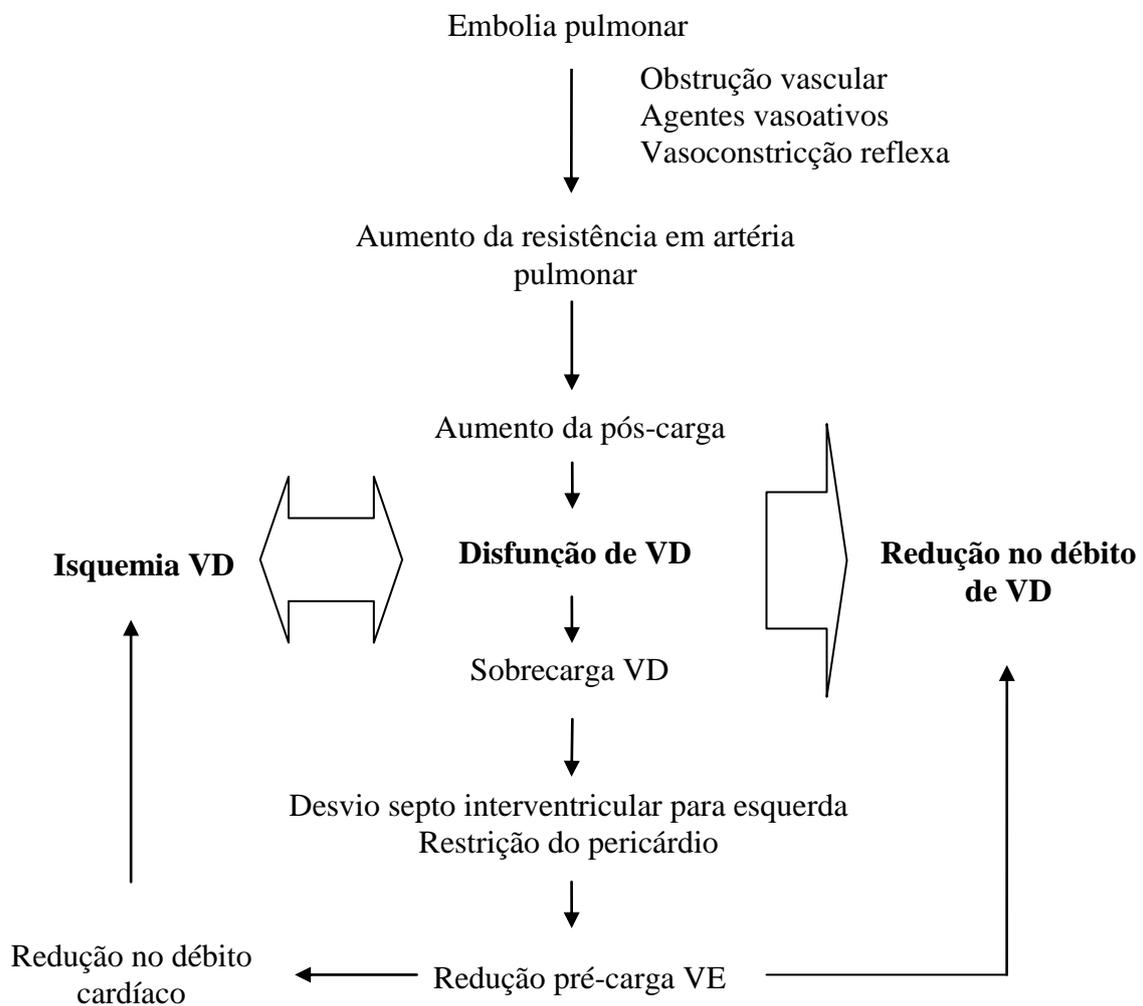


Figura 1. Fisiopatologia da embolia pulmonar grave

Fonte: Adaptado de Ghaye *et al.*, 2006

Abreviações: VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo

Em relação à função pulmonar, a EP pode levar ao aumento do espaço morto pulmonar, ao desvio da circulação pulmonar da direita para esquerda e a distúrbios de ventilação-perfusão, que comprometem as trocas gasosas e resultam em hipoxemia. Nestes pacientes, o choque cardiogênico e a instabilidade hemodinâmica são sinais de gravidade. (10)

Aujesky e colaboradores observaram que a alta hospitalar precoce é um fator de risco para mortalidade em EP. (29) Estes autores especulam que a não aplicação de critérios prognósticos para EP, a falta de estratificação de risco dos pacientes e um ajuste rápido da anticoagulação hospitalar sejam os principais determinantes desta associação. (29)

3.4. Diagnóstico

3.4.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico da EP permanece um desafio, até mesmo para médicos experientes, devido à inespecificidade do quadro clínico e da baixa suspeição clínica da EP. (27) Como mencionado, além do diagnóstico, a identificação dos pacientes mais graves e de pior prognóstico faz-se relevante. (30) Diversas estratégias para padronizar o diagnóstico e o prognóstico da EP foram elaboradas, em geral incluindo fatores de risco, sinais e sintomas de EP. Estes resultaram na aplicação de escores de probabilidade clínica e na determinação da condição hemodinâmica do paciente. (1)(11)(27)(28)

A dispneia e a dor torácica estão presentes em, respectivamente, 82% e 49% dos pacientes com EP, embora sejam pouco específicas. (16) Estima-se que o reconhecimento da EP baseado apenas nos achados clínicos seja de 25%. (8) Este dado

é reforçado pelos estudos de necropsia, que revelam que 20% de casos não foram diagnosticados em vida. (8)

Estes sintomas associados à tosse, às palpitações, aos hemoptóicos e à síncope, dentre outros, devem alertar o médico para a possibilidade do diagnóstico de EP. (1)(11)(16)(27)(31)

Em pacientes hemodinamicamente estáveis, a aplicação de escores de probabilidade clínica deve preceder à solicitação de qualquer exame complementar na investigação da EP. (1)(11)(27)(31)

Ceriani e colaboradores realizaram metanálise avaliando a acurácia de nove diferentes tipos de modelos de escores de predição clínica para EP, dentre eles, o Escore de Wells, o Escore de Genebra Revisado e o Escore de Genebra Simplificado. (32) A conclusão foi de que a acurácia para a probabilidade clínica de EP é semelhante nestes modelos, com pacientes de escore baixo apresentando probabilidade de EP menor do que 10%, pacientes com escore intermediário apresentando probabilidade de EP entre 10% e 50% e pacientes com escore alto, com mais de 90% de probabilidade de EP. (32)

A tabela 2 mostra três modelos de escore de probabilidade clínica de EP.

Tabela 2. Escores de probabilidade clínica para o diagnóstico de embolia pulmonar

Genebra Revisado	Pontos	Genebra Simplificado	Pontos	Wells	Pontos
Idade > 65 anos	1	Idade > 65 anos	1	Sinais de TVP	3,0
História prévia TEV	3	História prévia TEV	1	Cirurgia recente ou imobilização	1,5
Cirurgia ou fratura no último mês	2	Cirurgia ou fratura no último mês	1	Frequência cardíaca > 100 bpm	1,5
Neoplasia em atividade	2	Neoplasia em atividade	1	História prévia TEV	1,5
Frequência cardíaca		Frequência cardíaca		Diagnóstico alternativo menos provável do que EP	3,0
75-94 bpm	375-94 bpm	1		
≥ 95 bpm	5≥ 95 bpm	1		
Dor à palpação de perna e edema unilateral	4	Dor à palpação de perna	1	Malignidade	1,0
Dor unilateral de membro inferior	3	Dor unilateral de membro inferior	1	Hemoptíase	1,0
Hemoptíase	2	Hemoptíase	1		
Probabilidade Clínica		Probabilidade Clínica		Probabilidade Clínica	
Baixa	0-3	Baixa	0-1	Baixa	< 2
Intermediária	4-10	Intermediária	2-4	Intermediária	2-6
Alta	≥ 11	Alta	≥ 5	Alta	> 6
				TEV improvável	≤ 4
				TEV provável	>4

Fonte: Ceriane *et al.*, 2010.

Abreviação: bpm, batimentos por minuto

3.4.2 Diagnóstico laboratorial

A EP pode alterar de forma inespecífica diversos exames complementares. Desta forma, é fundamental que a indicação e interpretação dos exames leve em conta o raciocínio clínico e os achados do exame físico. (1)(11)(27)(33)

A hipoxemia é uma alteração comum, mas pouco específica, com valor preditivo negativo de 68%. (34) A pressão arterial de oxigênio (PaO_2) obtida através de gasometria arterial, apresenta sensibilidade de 80%. (11) A hipoxemia pode ser encontrada em outras doenças, tais como a pneumonia e o DPOC, e ser confirmada pela oximetria de pulso. Para o diagnóstico de EP, não está indicada a avaliação da função pulmonar. (7)

O eletrocardiograma pode mostrar alterações que se correlacionam com a gravidade e com o prognóstico. Geibel e colaboradores analisaram coorte prospectiva de 508 pacientes admitidos com EP. (35) Arritmias atriais, bloqueio completo de ramo direito e alterações no segmento ST apresentaram elevada especificidade para morte em 30 dias. Alterações eletrocardiográficas sugestivas de sobrecarga de VD, tais como o desvio do eixo para a direita, o bloqueio de ramo direito e a presença de onda S em D_1 , onda Q em D_3 e inversão de onda T nas derivações inferiores ($\text{S}_1\text{Q}_3\text{D}_3$) relacionam-se com quadros graves. (11) Com quaisquer das alterações anteriores, o valor preditivo positivo para sobrevivência após EP é de 30% (35)

O dímero D é um produto de degradação da fibrina. Níveis elevados de dímero D são encontrados precocemente após a formação de um trombo, devido à coexistência dos processos de coagulação e fibrinólise. (1)(11)(27) Exames que utilizam a metodologia ELISA apresentam alta sensibilidade (superior a 95%). Desta forma, resultados dentro dos valores de referência ou negativos em pacientes com baixa probabilidade clínica de EP permitem excluir o diagnóstico de forma segura. (1)(11)(32)(36)

3.4.3 Diagnóstico por imagem

A radiografia de tórax é um exame pouco sensível (33%) e pouco específico (59%) na EP, embora alterações possam ser encontradas em 84% dos casos. (37)(38) A radiografia de tórax permite, ainda, a avaliação de diagnósticos diferenciais, como a pneumonia, pneumotórax e fraturas de costela. As atelectasias e o derrame pleural são encontrados em 60% e 40% dos casos de EP, respectivamente. (7)

Outros achados radiológicos também se associam à EP, tais como a elevação diafragmática, o aumento do tronco da artéria pulmonar, alterações parenquimatosas, lesões cuneiformes (Sinal de Hampton) e áreas de oligoemia (Sinal de Westermark). Estes sinais apresentam sensibilidade de até 50%. (1)(11) A figura 2 mostra o Sinal de Westermark.

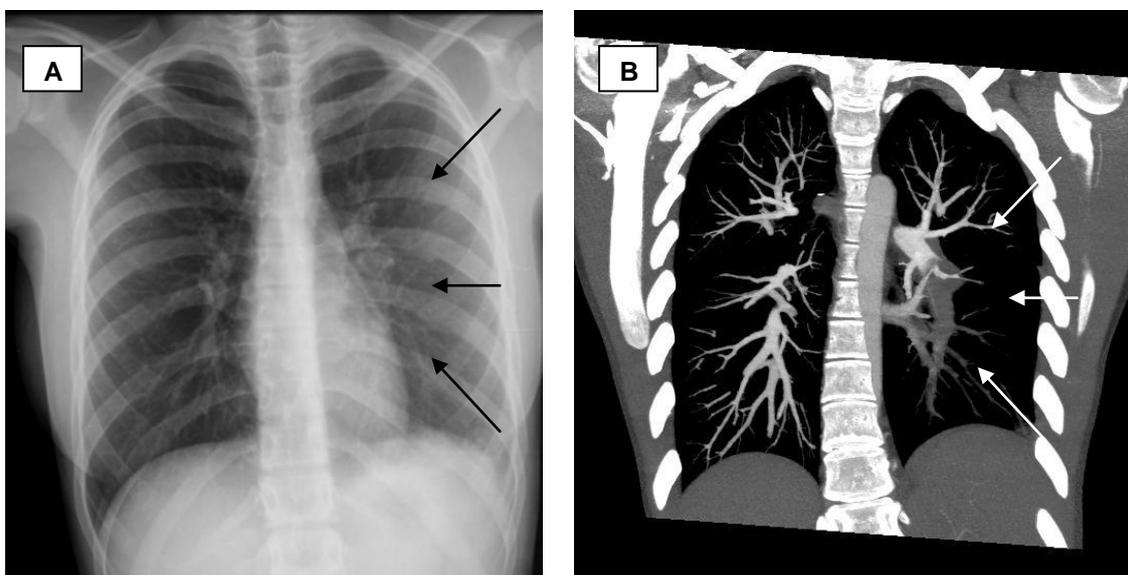


Figura 2. Embolia pulmonar em radiografia e angiotomografia de tórax

A. Radiografia de tórax com Sinal de Westermark: redução da trama vascular ou oligoemia em hemitórax esquerdo (seta preta); B. Angiotomografia de tórax: trombo ocluindo artéria pulmonar esquerda com ausência de fluxo sanguíneo distal (seta branca). Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Wanderval Moreira, Serviço de Diagnóstico de Imagem – Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG.

A cintilografia de perfusão pulmonar permite a identificação de áreas com obstrução vascular sendo que um exame normal exclui a EP. (11) Sua interpretação deve ser feita com o auxílio da radiografia de tórax. A avaliação da ventilação pulmonar aumenta a especificidade do teste de perfusão, diferenciando áreas de hipoventilação causadas por vasoconstricção/obstrução vascular local de hipoperfusão tissular. Defeito segmentar de perfusão com ventilação normal tem valor preditivo positivo para EP de 88% (IC 95%, 84-91%). (11) Uma desvantagem da cintilografia de ventilação-perfusão é a elevada porcentagem de exames inconclusivos (28 a 46%) com prevalência de EP de 10% a 30%. (36)

Dentre os exames de imagem, a angioTC vem se consolidando como o método de escolha para o diagnóstico de EP. (39) O desenvolvimento de aparelhos com multidetectores permitiu a realização mais rápida do exame, reduzindo os artefatos que prejudicam a avaliação, com aumento da resolução e da sua acurácia. Estes avanços permitiram o diagnóstico de obstruções em vasos de menor calibre, melhoraram o estudo de estruturas mediastinais e levaram à maior concordância entre observadores. (40) Courtney e colaboradores estudaram a concordância da avaliação independente entre observadores à angioTC de tórax em 492 pacientes com sintomas de EP, encontrando concordância completa em 87,2% dos casos e discordância completa em 2,6% dos casos. (41) A estatística *kappa* foi de 0,75, considerado um bom índice de concordância. (41) A angioTC apresenta a desvantagem de exigir contrastes endovenosos e de expor o paciente à radiação ionizante. (42)

A aplicação da angioTC de tórax não se restringe apenas ao diagnóstico da EP, sendo também utilizada para avaliar critérios de gravidade e prognóstico. (43) Dentre os parâmetros avaliados estão o índice de obstrução vascular pulmonar (Índice de Qanadli - IQ) e a relação entre o diâmetro do ventrículo direito e o ventrículo esquerdo (VDd/VEd). (30)(43)(44) Os escores anteriores, como o Índice de Miller e o Escore de Walsh, desenvolvidos em tomógrafos sem a tecnologia helicoidal, mostraram-se complexos, uma vez que consideram um maior número de variáveis e estratificam o grau de obstrução distal ao trombo de forma mais subjetiva quando comparado ao Índice de Qanadli. (45)

O cálculo do IQ envolve a identificação de obstrução nas dez artérias segmentares pulmonares (três em lobos superiores, duas no lobo médio ou lóbula e cinco em lobos

inferiores), além da avaliação da obstrução e da perfusão arterial. Em relação à obstrução, a cada vaso segmentar obstruído atribui-se um ponto. Êmbolos em vasos proximais recebem a pontuação pelo número de vasos segmentares distais comprometidos. Obstrução de artéria subsegmentar isolada é considerada como oclusão parcial de artéria segmentar e é contada como um ponto. Em relação ao grau de perfusão residual, a perfusão distal ao êmbolo também é avaliada, sendo acrescentado um ponto quando a obstrução é parcial e dois pontos quando a obstrução é completa. O índice máximo de obstrução é de 40 pontos. O IQ é calculado a partir da porcentagem de pontos obtidos deste total. (45)

O IQ oferece um escore objetivo e reproduzível, que permite acompanhar o uso de trombolíticos em pacientes com EP, além de estratificar o risco de óbito em pacientes com EP. (45)

O IQ foi avaliado de forma retrospectiva e correlacionou-se com mortalidade. Wu e colaboradores estudaram 59 pacientes com EP e concluíram que o IQ acima de 60% esteve associado ao óbito em 30 dias, mesmo quando ajustado para idade, sexo, neoplasia, trombofilia e doença cardíaca prévia. (46) Neste estudo, 83% dos pacientes com escore acima de 60% faleceram, enquanto 98% dos pacientes com escore menor do que 60% sobreviveram. (46) van deer Meer e colaboradores avaliaram 120 pacientes com EP e observaram risco relativo de óbito de 11,2 em indivíduos com o escore acima de 40% comparado a pacientes com valores menores. (47)

A figura 3 mostra o diagrama da árvore arterial pulmonar e a aplicação do IQ.

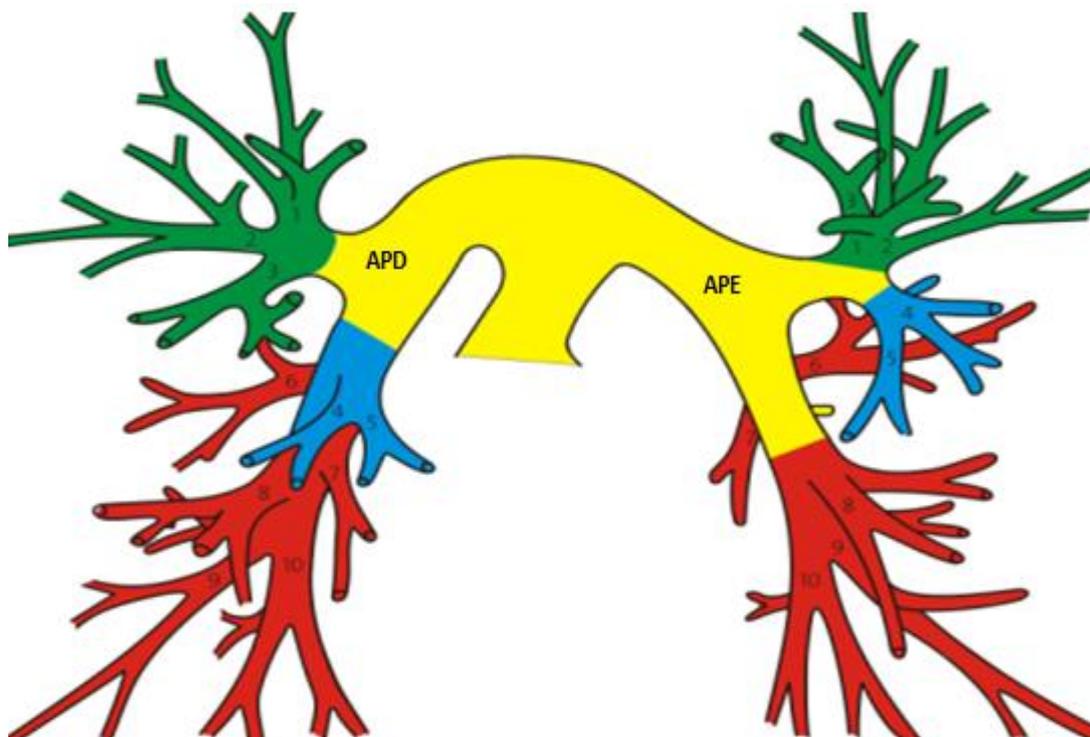


Figura 3. Diagrama da árvore arterial pulmonar

Fonte: Adaptado de Wu *et al.*, 2004.

Em cor verde estão coloridas as artérias pulmonares segmentares superiores, em azul as artérias pulmonares segmentares de lobo médio (direita) e língula (esquerda) e em vermelho as artérias pulmonares segmentares inferiores.

Abreviações: APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda.

A relação entre VDd/VED na angioTC revelou associação com eventos adversos, tais como necessidade de ressuscitação cardiopulmonar, de ventilação mecânica, uso de drogas vasopressoras ou trombolíticos e óbito. (48) A medida das câmaras é obtida pela medida máxima entre o endocárdio ventricular e o septo interventricular, perpendicular ao maior eixo axial. (49) Schoepf e colaboradores avaliaram retrospectivamente 431 pacientes com EP e observaram que a relação VDd/VED superior a 0,9 apresenta risco relativo para óbito em 30 dias de 3,36 (IC 95%, 1,13-9,97) quando comparado a portadores de índice inferior a 0,9. (49) De forma correlata, 92,3% dos pacientes sem dilatação de VD sobreviveram 30 dias após o evento. Por outro lado, dados provenientes do estudo PIOPED II evidenciaram que pacientes hemodinamicamente estáveis (com pressão sistólica dentro da normalidade), a relação

VDd/DEd superior a 1 não se associou com eventos adversos ou mortalidade intrahospitalar. (50)

A aplicação de ambos os escores foi avaliada por van der Meer e colaboradores, em pacientes com estabilidade hemodinâmica. (47) A ausência de dilatação de VD, demonstrada por relação VDd/VEd inferior a 1, associada ao IQ abaixo de 40%, identifica pacientes de baixa probabilidade de óbito em 90 dias. Porém, a avaliação destes dois sistemas prognósticos (IQ e relação VDd/VEd) em tomógrafos helicoidais com multidetectores não foi estudada até o presente.

3.5. Estratificação de risco

Em pacientes com diagnóstico confirmado de EP, a avaliação clínica e hemodinâmica é fundamental. (1)(11) O *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI), desenvolvido por Aujesky e colaboradores, é um modelo de prognóstico de EP elaborado a partir de coorte de 15.531 pacientes. (51)

De acordo com este modelo, as variáveis independentes associadas à mortalidade em 30 dias são: (i) duas variáveis demográficas (idade e sexo masculino); (ii) três variáveis de comorbidades (insuficiência cardíaca congestiva, DPOC e neoplasia); e (iii) seis variáveis representando sinais clínicos [frequência cardíaca maior do que 110 batimentos por minuto, pressão arterial sistólica menor do que 100 milímetros de mercúrio (mmHg), frequência respiratória maior do que 30 incursões por minuto, temperatura axilar menor do que 36°C, alteração do estado mental e saturação arterial de oxigênio menor do que 90%]. (51)

O PESI estratifica os pacientes em cinco classes de risco, as quais podem ser agrupadas em baixo risco (classes I e II) e alto risco (classes III, IV e V). Observa-se mortalidade de 0 a 1,6% na classe I; 1,7% a 3,5% na classe II; 3,2% a 7,1% na classe III; 4,0% a 11,4% na classe IV; e 10% a 24,5% na classe V. (51)(52)(53)

A tabela 3 lista as variáveis utilizadas na classificação de risco pelo PESI. Este modelo foi validado em estudo prospectivo com 393 pacientes, realizado em hospitais franceses e belgas. (52)

Tabela 3. Escore para gravidade de embolia pulmonar, segundo o *Pulmonary Embolism Severity Index*

DADOS DEMOGRÁFICOS	
Idade em anos	+Idade
Sexo masculino	+10
COMORBIDADES	
Neoplasia prévia ou em atividade	+30
Insuficiência cardíaca congestiva	+10
Doença pulmonar crônica	+10
DADOS CLÍNICOS	
Frequência cardíaca maior de 110 bpm	+20
Pressão sistólica menor do que 100 mmHg	+30
Frequência respiratória maior que 30 irpm	+20
Temperatura axilar menor do que 36°C	+20
Alteração do nível de consciência [§]	+60
Saturação de oxigênio menor do que 90% ^γ	+20
Análise de escores	Mortalidade (%)
Classe I: 65 pontos ou menos	0-1,6
Classe II: 66 a 85 pontos	1,7-3,5
Classe III: 86 a 105 pontos	3,2-7,1
Classe IV: 106 a 125 pontos	4,0-11,4
Classe V: 126 pontos ou mais	10-24,5

§Letargia, estupor ou coma; γ, com ou sem oxigênio suplementar

Abreviações: bpm, batimentos por minuto; irpm, incursões respiratórias por minuto

Fonte: Aujesky *et al*, 2009.

O Escore Prognóstico de Genebra foi desenvolvido por Wicki e colaboradores a partir de uma coorte prospectiva de 296 pacientes. Tem a finalidade de estratificar pacientes de baixo ou alto risco de eventos adversos, definidos por morte, recorrência do TEV e sangramento. (54)(55)(56) Dentre as variáveis independentes citam-se: (i) duas variáveis de comorbidades (neoplasia maligna e insuficiência cardíaca congestiva); (ii) uma variável de história pregressa (passado de tromboembolismo venoso); (iii) duas variáveis de sinais clínicos (hipoxemia e pressão arterial sistólica menor do que 100 mmHg); e (iv) uma variável de exame propedêutico (TVP em exame de ultrassom). O

Escore Prognóstico de Genebra estratifica o paciente em duas classes de risco, baixo risco (menos de dois pontos) e alto risco (maior que três pontos). Este modelo foi validado em estudo prospectivo com 199 pacientes com diagnóstico de EP avaliados em três hospitais universitários. (57)

A tabela 4 mostra as características do Escore Prognóstico de Genebra.

Tabela 4. Escore para gravidade embolia pulmonar, segundo o Escore Prognóstico de Genebra

COMORBIDADES	
Neoplasia Maligna	+2
Insuficiência cardíaca congestiva	+1
Tromboembolismo venoso prévio	+1
DADOS CLÍNICOS	
Hipoxemia	+1
Pressão sistólica menor do que 100 mmHg	+2
PROPEDEUTICA COMPLEMENTAR	
TVP ao doppler	+1

Fonte: Wicki *et al.*, 2000.

A comparação entre o PESI e o Escore Prognóstico de Genebra em coorte de 599 pacientes com EP evidenciou maior sensibilidade e menor especificidade do primeiro escore para estratificar o risco de morte em 30 dias. Pacientes classificados como baixo risco no PESI, também apresentaram menor mortalidade (0,9%; valor $p < 0,001$) quando comparado a pacientes de baixo risco do Modelo Prognóstico de Genebra (5,6%). A área abaixo da curva ROC (AUROC) foi maior para o PESI (0,76; IC 95%, 0,69-0,83) em comparação ao Escore prognóstico de Genebra (0,61; IC 95%, 0,51-0,71) [$p = 0,002$], demonstrando o melhor desempenho do PESI na predição de mortalidade em 30 dias. (55)

A reprodutibilidade do PESI foi avaliada por Chan e colaboradores. (53) Os resultados confirmaram a capacidade do escore em estratificar grupos em maior risco de óbito em 30 e 90 dias, além de terem apresentado boa reprodutibilidade entre

observadores, com coeficiente de correlação intraclasses de 0,823 e estatística *Kappa* de 0.69 na análise de baixo e alto risco. (53)

A relação entre o PESI, o IQ e a relação VDd/VEd não foi estudada até o presente, o que torna esta dissertação inédita. Além disso, a avaliação dos índices IQ e relação VDd/VEd ainda não foi avaliada utilizando tomógrafos helicoidais com multidetectores.

Assim, o presente estudo se propõe a investigar o prognóstico clínico destes índices em pacientes com diagnóstico objetivo de EP, utilizando tomógrafo de múltiplos detectores.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva ou não concorrente.

4.2 População estudada

Os pacientes estudados foram atendidos no Hospital Mater Dei (HMD), Belo Horizonte, Minas Gerais. O período de realização do estudo foi entre janeiro de 2008 a janeiro de 2010.

O HMD é um hospital da rede privada de Belo Horizonte, constituído de dois blocos e cinco unidades externas. O primeiro bloco comporta 135 leitos, além dos setores de Radiologia, Ultrassonografia, Centro de Tratamento Intensivo, Unidade Coronariana, Laboratório de Análises Clínicas e Pronto-Atendimento 24 horas. O segundo bloco é constituído por 144 leitos, Bloco Cirúrgico, Bloco Obstétrico, Berçário, Hospital-Dia e Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico.

Foram considerados critérios de inclusão:

- pacientes com idade maior que 18 anos;
- pacientes com diagnóstico confirmado de EP por angioTC realizada em tomógrafo com multidetector;
- pacientes ou responsáveis legais que aceitaram participar do estudo após consentimento fornecido durante contato telefônico.

Um total de 719 pacientes foram submetidos à angioTC entre janeiro de 2008 a janeiro de 2010. Destes, 126 pacientes (17,5%) obtiveram confirmação diagnóstica de embolia pulmonar pela angioTC. Dos 126 pacientes, 30 pacientes (23,8%) foram excluídos pelos motivos listados na Figura 4, sendo a análise resultante do estudo de 96 pacientes.

A figura 4 ilustra o fluxograma do estudo.

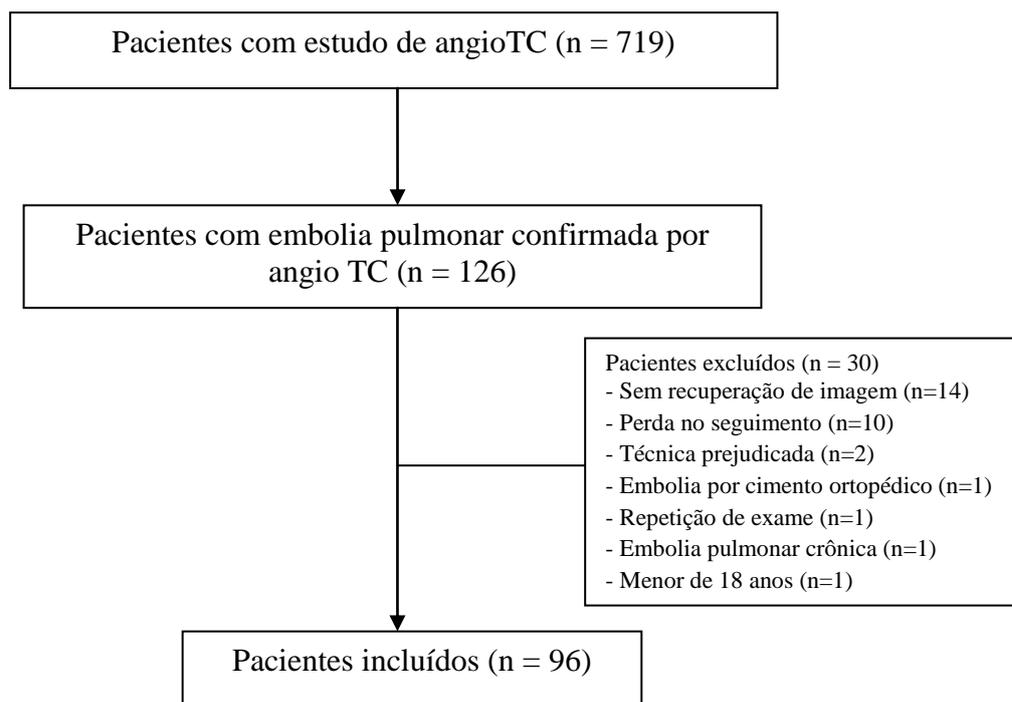


Figura 4- Fluxograma do estudo

O estudo obteve aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Mater Dei (Anexo 1) e da Universidade Federal de Minas Gerais (Anexo 2).

4.3 Angiotomografia computadorizada de tórax

Inicialmente foram rastreadas todas as angioTC realizadas no Departamento de Diagnóstico por Imagem do HMD no período do estudo. Todos os exames foram realizados no tomógrafo multidetector Aquilion 64 Multislice CTTM (Toshiba Medical Co Ltd., Tokyo, Japan) utilizando protocolo padronizado para imagens de vascularização pulmonar [direção crânio-caudal, voltagem de 120 a 140KV, colimação de detectores de 0,5 milímetro, espessura de corte de 1,5 a 3,0 milímetros, injeção de 45 a 90 mL de contraste não-iônico (359mOsm) em veia ante cubital com jelco número 18, a uma velocidade de 3 mL por segundo e “*delay*” de 15 a 30 segundos para início de aquisição de imagens]. Foram obtidas reconstruções multiplanares isotrópicas em estação de

trabalho Vitrea (Vital Images, Inc., Minnesota, USA) nos planos axial, coronal e sagital e analisadas em programas *Maximum Intensity Projection* (MIP) e três dimensões (3D).

Os exames foram revisados por dois examinadores (LFP e CPC), médicos especialistas em imagem, de maneira independente, sem conhecimento das variáveis clínicas ou do desfecho clínico do paciente. O IQ e a relação VDd/VEd foram calculados conforme descrito anteriormente. (45)(49) Os escores calculados foram revisados por um terceiro radiologista mais experiente (WM). Diante da existência de discordância entre os examinadores, as imagens foram interpretadas por consenso.

O critério tomográfico para EP consistiu na visualização direta de trombo no interior do vaso. O trombo foi considerado não oclusivo se o contraste foi visto em vasos distais. A oclusão foi considerada completa quando o trombo preencheu completamente a luz do vaso, sem perfusão de vasos distais ou sem atenuação de segmentos distais e subsegmentares no território ocluído. (45)

A localização de falhas de enchimento foi assinalada em diagrama com a vasculatura pulmonar, com dez artérias segmentares em cada pulmão, como descrito por Wu e colaboradores (Apêndice 1).(46)

4.4 Revisão dos prontuários

Os prontuários eletrônicos dos pacientes foram revisados de forma independente por dois pesquisadores (THS e BVC) para a extração das variáveis para determinação do escore PESI. (51) Foi elaborada ficha padronizada para a coleta dos dados (Apêndice 2).

No caso de pacientes internados com diagnóstico de EP, foram considerados os dados clínicos de admissão para o cálculo do PESI. Em pacientes que desenvolveram a doença enquanto hospitalizados, foram considerados os dados clínicos relativos à data da apresentação clínica da EP.

4.5 Análise de desfecho

A avaliação da mortalidade intra-hospitalar, em 30 e 90 dias, foi realizada através de busca ativa dos pacientes por entrevista telefônica padronizada (Apêndice 3) e análise de prontuário. No momento da coleta de dados, o entrevistador desconhecia os escores clínico e tomográficos dos pacientes. Não houve interferência no tratamento clínico dos pacientes por parte dos investigadores.

4.6 Descrição das variáveis

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- Demográficas: idade (variável contínua, fonte prontuário médico) e sexo (variável dicotômica, fonte do prontuário médico);
- História pregressa: história de insuficiência cardíaca congestiva, história de DPOC, história de neoplasia (variáveis dicotômicas, fonte prontuário médico);
- Exame físico ao diagnóstico: medida de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, frequência respiratória, temperatura axilar, saturação arterial de oxigênio (variáveis contínuas, fonte do prontuário médico) e alteração do estado mental (variáveis dicotômicas, fonte prontuário médico);
- Sintomas de EP ao diagnóstico:
 - dispneia (variável dicotômica, fonte do prontuário médico);
 - dor torácica (variável dicotômica, fonte do prontuário médico);
 - hemoptise (variável dicotômica, fonte do prontuário médico);
 - edema de membros inferiores (variável dicotômica, fonte do prontuário médico);
- Testes laboratoriais e evolução clínica:
 - teste do dímero-D (variável contínua, fonte do prontuário médico);
 - ressuscitação cardiopulmonar (variável dicotômica, fonte do prontuário médico);
 - ventilação mecânica (variável dicotômica, fonte do prontuário médico);
 - uso de drogas trombolíticas e vasopressoras (variável dicotômica, fonte do prontuário médico);
- Escores clínico e de imagem

- escores tomográficos: IQ e relação VDd/DEd (variáveis categóricas, derivadas das variáveis anteriores e calculados pelo pesquisador);
- escore clínico: PESI (variáveis categóricas, derivadas das variáveis anteriores e calculado pelo pesquisador);
- Desfecho clínico:
 - mortalidade em 30 e 90 dias (variáveis dicotômicas, fonte de entrevista telefônica e revisão dos prontuários médicos).

4.7 Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado considerando um erro alfa de 0,05, beta de 0,20 (poder estatístico de 80%), levando em conta a variável mortalidade por EP. Para o escore clínico, estimou-se a diferença de 5% (10% de desenlace no alto risco e 5% de desenlace no baixo risco) entre grupo, com variação de medida de 5% no desfecho dos grupos. Com estas premissas, são necessários 24 pacientes para avaliar o escore clínico. (58)(59)(60)(61)(62)

O cálculo amostral para a estatística *kappa* utilizou uma população finita (96 pacientes) para determinar o tamanho ideal da amostra. O erro máximo permitido foi de 5%. O tamanho da amostra ideal obtida foi de 76 indivíduos. (58)(59)(60)(61)(62)

As variáveis categóricas foram expressas por contagem (número absoluto e proporções), as variáveis contínuas como média, desvio-padrão, valor máximo e mínimo. A associação entre os escores (PESI, IQ e relação VDd/DEd) e mortalidade foi realizada através do teste qui-quadrado e o Teste de Fisher foi indicado quando a amostra era pequena. Valor *p*.menor do que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. (58)(59)(60)(61)(62)

O software utilizado para a análise estatística foi o SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Inc., New York, EUA) versão 19.0.

5. Resultados

Os resultados deste estudo serão apresentados sob a forma de artigos.

Artigo 1

Thiago Horta Soares e Suely Meireles Rezende. **Como diagnosticar e tratar distúrbios tromboembólicos.** RBM. Revista Brasileira de Medicina 2011;68:89-97.

Artigo 2

Thiago Horta Soares, Bruna Vilaça de Carvalho, Wanderval Moreira, Cristiane Pena Cabral, Luciano Fagundes de Paula, Marcos de Bastos, Suely Meireles Rezende. **Prognostic value of computed tomographic pulmonary angiography and the pulmonary embolism severity index in patients with acute pulmonary embolism** Blood Coagul Fibrinolysis 2013;24(1):64-70.

Artigo 3

Thiago Horta Soares, Wanderval Moreira, Suely Meireles Rezende. **Unexpected finding in computed tomographic pulmonary angiography** Revista da Associação Médica Brasileira 2012;58:516-516.

6. Referências

1. TAPSON, V.F. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.*, Boston, v. 10, n. 358, p.1037-1052, Mar. 2008.
2. NAESS, I. A. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.*, Oxford, v 5, n. 4, p.692-699, Apr 2007.
3. KEARON, C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* Hagerstown, v. 23, n 107, p.22-33, Jun 2003.
4. WHITE, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* Hagerstown, v 23, n 107, p.4-8, Jun 2003.
5. BAGLIN, T. What happens after venous thromboembolism? *J Thromb Haemost.*, Oxford, v 7, p.1287-1290, Jul 2009.
6. LAPORTE, S. et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.*, Hagerstown, v.13, n 117, p. 1711-1716, Apr 2008.
7. PFORTE, A. Epidemiology, diagnosis, and therapy of pulmonary embolism. *Eur J Med Res.*, Munich, v.9, n 4, p.171-179, Apr 2004.
8. DALEN. J. Pulmonary Embolism: what we learned since Virchow? *Chest.*, Northbrook, v.4, n. 122, p.1440-1456, Oct 2002.
9. SILVERSTEIN, M.D. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.*, Chicago, v 6, n. 121,p.585-593, Mar 1998.
10. WOOD, KE. Major Pulmonary Embolism : Review of a Pathophysiologic Approach to the Golden Hour of Hemodynamically Significant Pulmonary Embolism. *Chest.* Northbrook, v. 3, n. 121, p.877-905, Oct 2002.
11. TORBICK, A. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.*, Oxford, v. 18, n. 29, p.2276-2315, Sep 2008.
12. GOLIN, V. et al. Pulmonary thromboembolism: retrospective study of necropsies performed over 24 years in a university hospital in Brazil. *São Paulo Med J.*, São Paulo, v. 4, n. 120, p.105-108, Jul 2002.

13. MENNA-BARRETO, S. et al. Tromboembolia pulmonar em necropsias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *J Pneumol.*, Brasilia, v. 23, n 3, p. 131-136, Mai 1997.
14. AUJESKY, D., HUGHES, R., JIMENEZ, D. Short-term prognosis of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.*, Oxford, vol 7, suppl 1, p.1318-1321, Jul 2009.
15. PARK, B. et al. Recent Trends in Clinical Outcomes and Resource Utilization for Pulmonary Embolism in the United States Findings from the Nationwide Inpatient Sample. *Chest.*, Northbrook, v. 136, n 4, p 983-990, Oct 2009.
16. GOLDHABER, S.Z., VISANI, L., DE ROSA, M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPE). *Lancet.*, London, v 353, n 9162, p. 1386-1390, Apr 1999.
17. VOLSCHAN, A. et al. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arq Bras Cardiol.*, v. 83, p. 831-839, Aug 2004.
18. ANDERSON F.A., SPENCER F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. Hagerstown, vol.107, n.23, p 9-16, Jun 2003.
19. LYMAN, G.H. et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. Alexandria, vol.25, n.34, p. 251-316, Dec 2007.
20. BICK, R.L. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med.*, Boston, vol.349, n 2, p.109-111, Aug 2003.
21. GEERTS, W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.*, Northbrook, vol.133, n.6, p.381-453, Jun 2008.
22. STANNARD, J.P. et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. *J Bone Joint Surg Am.*, Boston, vol.88, n.2, p.261-266, Feb 2006.
23. TAPSON, V.F. et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE). *Chest.*, Northbrook, vol.132, n.3, p.936-945, Sep 2007.
24. HEIT, J.A. et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.*, Chicago, vol.160, n.6, p.761-768, Mar, 2000.
25. NICOLAIDES, A.N. Consensus statement thrombophilia and venous thromboembolism according to scientific evidence. *Int Angiol.*, Turim, v.24, n.1, p.241-326, Mar 2005.
26. ROSENDAL, F.R., REITSMA, P.H. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.*, Oxford, vol.7, suppl 1, Jul 2009.

27. GOLDHABER, S.Z. Pulmonary embolism. *Lancet.*, London, vol.363, p.1295-1305, Ap 2004.
28. AGNELLI, G., BECATTINI, C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.*, Boston, vol.363, n.3, p.266-274, Jul 2010.
29. AUJESKY, D. et al. Length of hospital stay and post-discharge mortality in patients with pulmonary embolism: a statewide perspective. *Arch Intern Med.*, Chicago, vol.168, n.7, p.706-712, Apr 2008.
30. AUJESKY, D., HUGHES, R., JIMENEZ, D. Short-term prognosis of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.*, Oxford, vol.7, suppl 1, p. 1318-1321. Jul 2009.
31. LOBO, J.L. et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest.*, Northbrook, vol.130, n.6, p.1817-1822, Dec 2006.
32. CERIANI E. et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism : a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.*, Oxford, vol. 8, p.957-970, Feb 2010.
33. CAMPBELL, I.A. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* London, vol.58, n.6, p.470-483, Jun 2003.
34. STEIN P.D., et al. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.*, Northbrook, vol.109, n.1, p.78-81, Jan 1996.
35. GEIBEL, A. et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.*, Laussane, vol.25, n.5, p.843-848, May 2005.
36. HUISMAN, M.V., KLOK, F.A. Diagnostic management of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.*, Oxford, vol.7, suppl 1, p.312-317, Jul 2009.
37. STEIN, P. et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.*, Northbrook, vol.100, n.3, p 598-603, Sep 1991.
38. SOUZA JUNIOR, A.S. Curso de diagnóstico por imagem do tórax – Imagem da embolia pulmonar. *J Pneumol.*, Brasília, vol.25, n.5, p.287-293, Set 1999.
39. SCHOEPF, U.J., COSTELLO P. CT Angiography for Diagnosis of Pulmonary Embolism: State of the Art. *Radiology.*, Easton, vol.230, n.16, p.329-337, Feb 2004.
40. REIDT, J.H. Multislice CT pulmonary angiography and CT venography. *Br J Radiol.*, London, vol.77, suppl 1, p. 39-45, Dec 2004.
41. COURTNEY, D.M. et al. Prospective multicenter assessment of interobserver agreement for radiologist interpretation of multidetector computerized tomographic

angiography for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.*, Oxford, vol.8, n.3, p.533-539, Mar 2010.

42. GARVEY, C.J, HANLON R. Computed tomography in clinical practice. *BMJ.*, London, vol.324, n.4, p.1077-1080, May 2002.

43. GHUYSEN, A. et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax.* London, vol.60, n.11, p.956-961, Nov 2005.

44. MASENCAL, N. et al. Diagnosis of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism using helical computed tomography. *Am J Cardiol.*, New York, vol.95, n.10, p.1260-1263, May 2005.

45. QANADLI, S.D. et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR. Am J Roentegenol.*, Leesburg, vol.176, n.6, p.1415-1420, Jun 2001.

46. WU, A.S et al. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome-initial experience. *Radiology.*, Easton, vol.230, n.3, p.831-835, Mar 2004.

47. VAN DER MEER, R.W. et al. Radiology and pulmonary obstruction index at helical CT: Prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology.*, Easton, vol.235, n.3, p.798-803, Jun 2005.

48. QUIROZ, R. et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation.* Hagerstown, vol.109, n.20, p.2401-2404, May, 2004.

49. SCHOEPPF, U.J. et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation.* Hagerstown , vol.110, n.20, p.3276-3280, Nov 2004.

50. STEIN, P.D. et al. Enlarged right ventricle without shock in acute pulmonary embolism: prognosis. *Am J Med.*, New York, vol.121, n.1, p.1041-1046, Jan 2008.

51. AUJESKY, D. et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.*, New York, vol. 172, n.8, p.1041-1046, Oct 2005.

52. AUJESKY, D. et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J.*, Oxford, vol.27, n.4, p.476-481, Feb 2006.

53. CHAN, C.M., WOODS, C., SHORR, A.F. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost.*, Oxford , vol.8, n.7, p.1509-1514, Jul 2010.

54. WICKI, J. et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Tromb Haemost.*, Stuttgart, vol.84, n.4, p.548-552, 2000.

55. JIMENEZ, D. et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest.*, Northbrook, vol.132, n.1, p.24-30, Jul 2007.
56. KUTCHER, N. Risk stratification of pulmonary embolism. *Kardiovaskulare Medizin.*, vol.9, n.4, p.146-152, 2006.
57. NENDAZ, M.R. et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism: who are at low risk of clinical adverse outcome. *Tromb Haemost.*, Stuttgart, vol.91, n.6, p.232-236, Ap 2004.
58. MORENTIN, LG. Estatística Básica. São Paulo: Makron Books, 7ª ed., 1999.
59. TRIOLA, MF. Introdução à Estatística. Tradução Vera Regina Lima de Farias e Flores. 10ª ed. Rio de Janeiro: LTC,2008.
60. EADIE, W.T. et al. Métodos estatísticos na física experimental. Amsterdão: Norte-Holland, 269-271.
61. STUART A. et al. Teoria avançada de Kendall dos Statistics 2A. Londres: Arnold, um membro do grupo do Headline de Hodder, 25.37-25.43.
62. MORGAN, G. SPSS for introductory statistics: use and interpretation. 2, ilustrada. Lawrence Erlbaum, 2004

ARTIGOS

ARTIGO 1

Como diagnosticar e tratar distúrbios tromboembólicos

Thiago Horta Soares¹ e Suely Meireles Rezende²

¹ Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, Minas Gerais² Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais

Palavras-chave: Embolia, Tromboembolismo venoso, Trombose venosa.

Key words: Embolism, venous thromboembolism, venous thrombosis.

Correspondências para:

Suely Meireles Rezende
Professora Adjunta
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Alfredo Balena, 190 - 2o andar - sala 243
Belo Horizonte - MG - 30130-100
E-mail: srezende@medicina.ufmg.br
Fone/FAX: +55 31 34099746/45

Thiago Horta Soares
Especialista em Clínica Médica
Rua Alagoas, 904, Apto. 1204
Belo Horizonte MG – 30130160
E-mail: hortasoares@gmail.com
Fone:+55 31 32619345

RESUMO

Os distúrbios tromboembólicos compreendem um grupo de doenças caracterizadas pela obstrução de artérias ou veias por coágulos formados localmente ou por trombos liberados na circulação sistêmica. Os distúrbios tromboembólicos compõem as principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Sua apresentação clínica é variada e o diagnóstico e tratamento precoces dependem de alta suspeição clínica e de propedêutica adequada. Esta revisão abordará o diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso. Não serão abordados, nesta revisão, os distúrbios tromboembólicos arteriais.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios tromboembólicos (DTE) estão entre as principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo¹. Envolve uma grande variedade de apresentações, com manifestações clínicas distintas, resultado da obstrução da circulação venosa ou arterial por coágulos (trombos) formados localmente ou liberados de outro local do corpo (êmbolo). São fatores de risco associados às DTE arteriais as alterações na parede do vaso (arteriosclerose) e outros fatores de risco, tais como hipertensão, tabagismo, diabetes e dislipidemia. Por outro lado, os principais fatores de risco associados às DTE venosas são estase, imobilização e hipercoagulabilidade¹.

O tromboembolismo venoso (TEV) compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a sua conseqüência clínica mais grave, a embolia pulmonar (EP). Na ausência de tratamento, 20 a 25% dos trombos confinados às pernas estendem-se às veias poplíteas e femorais e aproximadamente a metade destes atinge o pulmão, levando à EP^{2,3}. Embora pareçam ser apresentações distintas da mesma doença, o risco de morte na EP é de 5 a 17 vezes maior do que na TVP e o risco relativo de recorrência após o primeiro episódio de EP é 3 vezes maior do que da TVP^{4,5}.

O objetivo principal desta revisão será de abordar o diagnóstico atual do TEV e seu tratamento, baseado nas evidências disponíveis na literatura. Nesta revisão, os DTE arteriais não serão abordados.

EPIDEMIOLOGIA

Diversos estudos mostram uma incidência estimada do TEV em 1:1.000 habitantes ao ano na população geral, podendo chegar a 5:1.000 habitantes ao ano em idosos e em indivíduos com fatores de risco¹⁻⁵. A EP é responsável por mais de 200.000 óbitos anualmente nos Estados Unidos e em cerca de 10% dos casos o óbito ocorre na primeira hora do início dos sintomas². O TEV é a principal causa evitável de óbito relacionada à assistência médica e de mortalidade materna em países desenvolvidos^{6,7}. Estima-se que 10% dos óbitos hospitalares ocorram devido à EP, embora estudos de autópsia revelem EP subdiagnosticada como fator contribuinte em 29 a 37% dos óbitos⁸. Contudo, observa-se que em 90% dos casos de óbito, o tratamento da EP não foi iniciado devido à ausência de suspeição diagnóstica^{3,8}. Portanto, a

identificação de fatores de risco e a suspeição clínica da EP são fundamentais para o seu diagnóstico e tratamento adequados²⁻⁸.

FATORES DE RISCO PARA O TROMBOEMBOLISMO VENOSO

São vários os fatores de risco associados ao TEV, podendo, os mesmos, serem de origem adquirida, hereditária ou relacionados às condições fisiológicas. Com relação ao evento, o mesmo pode ser provocado, isto é, quando associado a um fator de risco desencadeante conhecido (por exemplo, após cirurgia ou na vigência de uso de contraceptivos orais) ou idiopático se o evento não se associou a um fator desencadeante.

A identificação dos fatores de risco hereditários ou adquiridos é importante, pois alerta quanto à possibilidade do diagnóstico de TEV e a necessidade do uso de métodos de prevenção da doença^{1,4,6-9}. Ainda, a interação entre os vários fatores de risco poderá surgir em algum momento da vida, aumentando significativamente o risco de um evento tromboembólico¹⁰. Contudo, a ocorrência de TEV idiopática não é rara. O estudo ICOPER mostrou uma prevalência de 20% de pacientes com TEV e sem fator desencadeante identificado¹¹. A associação entre a TEV idiopática e eventos cardiovasculares, tais como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral já foi descrita, o que parece estar relacionada com a elevada incidência de lesões ateroscleróticas neste grupo^{12,13}.

As trombofilias hereditárias compreendem principalmente as deficiências dos anticoagulantes naturais, proteínas C, S e antitrombina, e as mutações no fator V (fator V Leiden) e no gene da protrombina G20210A (PT G20210A)^{9,10}. Dentre as trombofilias hereditárias, as deficiências das proteínas C, S e antitrombina, embora raras (presentes em menos de 1% da população), aumentam o risco de TEV em 5 a 10 vezes. Centenas de mutações relacionadas a estas deficiências foram descritas, provenientes de estudos familiares⁹. Estas mutações são atualmente catalogadas em banco de dados acessíveis na *internet* e no *website* da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (<http://www.med.unc.edu/isth/welcome>).

A mutação do fator V Leiden é encontrada em até 5% da população caucasiana e em indivíduos com TEV e trombofilia familiar. Em alguns países, a prevalência pode alcançar 50% em pacientes selecionados com TEV,

tornando-a o fator de risco hereditário mais comum para TEV⁹. No Brasil, segundo pesquisa do Hemocentro de Campinas, a prevalência da mutação do fator V Leiden naquela região foi de 2% na população geral e 20% em pacientes com TEV¹. Portadores da mutação do fator V Leiden em heterozigose tem o risco de TEV aumentado em 2 a 5 vezes.

A mutação do gene PT G20210A representa o segundo fator hereditário mais prevalente para TEV, sendo encontrada em até 5%-6% dos pacientes com TEV^{9,10}. Associa-se a um baixo risco trombótico, em torno de 2-3 vezes em comparação com não-portadores. No Brasil, segundo estudo do Hemocentro de Campinas, a prevalência desta é de 0.7% e 4.3% na população geral e em pacientes com TEV, respectivamente¹. Em pacientes com dupla heterozigose para fator V Leiden e PT G20210A, o risco de TEV pode alcançar 20 vezes^{1,4,6,9}.

Fatores genéticos menos freqüentes como a hiperhomocisteinemia, grupo sanguíneo não O e a disfibrogenemia, parecem se relacionar a um aumento do risco de TEV de forma menos significativa, isto é, entre 1,3 a 2 vezes^{1,9}.

Diversas doenças estão relacionadas às trombofilias adquiridas, algumas destas com elevado potencial trombogênico. A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) é uma doença de apresentação clínica heterogênea, caracterizada pelo desenvolvimento de trombose arterial ou venosa em qualquer parte do corpo. O abortamento de repetição pode também ser uma das apresentações da doença em mulheres. As manifestações de comprometimento arterial na SAF incluem o acidente vascular cerebral, o ataque isquêmico transitório e o infarto agudo do miocárdio¹.

A idade atua como fator de risco adquirido para o TEV. A partir dos 40 anos, o risco de TEV duplica a cada década de vida¹³. Diversos estudos indicam um aumento considerável na incidência de TEV a partir da 5ª década, com variações de 1:100.000 aos 20 anos para 1:1.000 aos 50 anos¹⁴.

O risco de desenvolvimento do TEV é 4 a 5 vezes maior na gestação e no puerpério em comparação a outros períodos da vida da mulher. Estudos populacionais revelam incidência variável, de 0.05% a 0.3%, e distribuição heterogênea durante os períodos da gestação e puerpério, com maior

número de casos no pós-parto, principalmente de EP. A obesidade, idade avançada, gestação gemelar, fertilização artificial e parto cirúrgico contribuem para aumentar este risco^{15,16}.

A história pregressa positiva de TEV representa um risco significativo de recorrência. Estudos populacionais revelam a presença de história prévia de TEV em 20% dos casos, com probabilidade cumulativa em 10 anos de cerca de 30%¹⁷.

Outros fatores de risco adquiridos são a imobilidade, cirurgias com mais de 30 minutos de anestesia, câncer em atividade, quimioterapia, dentre outros (Tabela 1).

Tabela 1. Fatores de risco adquiridos e hereditários para TEV

Hereditários
Trombofilias (mutação fator V de Leiden, Deficiência de proteína C e S, Síndrome do anticorpo antifosfolípide, mutação do gene da protrombina, deficiência de antitrombina).
Adquiridos
Idade
Cirurgia com mais de 30 minutos de anestesia
História prévia de TEV
Câncer em atividade
Imobilidade, viagem prolongada
Doença neurológica incapacitante
Insuficiência cardíaca congestiva
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Hormonioterapia
Síndrome nefrótica
Cateterização venosa central
Doença inflamatória intestinal
Obesidade
Pós-operatório em UTI
Neoplasias mieloproliferativas
Hemoglobinúria paroxística noturna

Adaptado de Geerts *et al*, 2008.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A abordagem diagnóstica do TEV apresenta elementos de dificuldade e de incerteza, sendo um desafio até mesmo para médicos experientes. A apresentação clínica do TEV é geralmente inespecífica, o que exige atenção e constante suspeição diagnóstica. A abordagem deve envolver atenção aos fatores de risco, análise minuciosa dos sinais e dos sintomas, avaliação da probabilidade clínica e da condição hemodinâmica do paciente^{18,19}.

A TVP pode se apresentar com dor, edema e eritema em local de trajeto da veia acometida. Entretanto, na maioria dos casos os sintomas estão ausentes ou são discretos²⁰. Edema unilateral é o sinal mais específico, mas pouco comum. No estudo PIOPED, apenas 11% dos pacientes com diagnóstico confirmado de EP apresentaram alguma alteração ao exame físico que sugerisse TVP⁸. Nos casos de TVP sintomática, freqüentemente os trombos se desenvolvem nas veias das panturrilhas e se estendem às veias proximais³. A manobra de dorso flexão do pé levando a dor, conhecida por “Sinal de Homans”, apresenta baixa especificidade. Dentre as doenças que podem causar alterações semelhantes destacam-se as lesões musculares, infecções de partes moles, cisto sinovial roto, miosites e linfedema.

Os sinais e sintomas de EP também apresentam baixa especificidade e, na ausência de permanente atenção, apenas 25% dos casos são diagnosticados e tratados corretamente⁸. A dispnéia e a dor torácica são os sintomas mais comuns da EP, estando presentes em 73% e 60% dos pacientes, respectivamente^{18,19}. Ambos podem se iniciar subitamente ou se apresentar de forma progressiva, agravando ao longo dos dias. A dor pleurítica pode ser acompanhada de componente posicional e ser exacerbada à palpação local e à inspiração profunda. Tosse e sibilância também podem ocorrer. A presença de escarro hemoptóico está associada ao infarto pulmonar³. A dor torácica, com características de angina do peito, pode ser observada nos casos graves, devido à sobrecarga do ventrículo direito e conseqüente isquemia miocárdica. De fato, a presença de sinais de *cor pulmonale* agudo, como o ingurgitamento jugular, pulso arterial de baixa amplitude e desdobramento da segunda bulha com aumento do componente pulmonar, indicam um quadro de EP grave¹⁸.

Diversas doenças fazem parte do diagnóstico diferencial da EP, desde

quadros benignos como a dor muscular até doenças potencialmente fatais como a pneumonia, o infarto agudo do miocárdio e a dissecção aórtica (Tabela 2).

Tabela 2. Diagnóstico diferencial do tromboembolismo pulmonar

Pneumonia	Asma aguda
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	Câncer pulmonar
Atelectasia	Infarto agudo do miocárdio
Derrame pleural	Pneumotórax
Bronquiectasia	Arritmias cardíacas
Hiperventilação	Edema pulmonar
Bronquite aguda	Choque séptico
Dor muscular	Tamponamento cardíaco
Pleurite aguda	Dissecção aórtica
Pericardite aguda	Costocondrite

Fonte: Soares & Penna, 2010.

PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR

O TEV pode levar a alterações inespecíficas em diversos exames complementares, o que torna fundamental a sua indicação e interpretação baseada no raciocínio clínico e nos achados do exame físico. Desta forma, evita-se a indicação desnecessária de exames que pouco auxiliarão na decisão médica.

A hipoxemia encontrada em alguns pacientes poderá ser confirmada através da simples oximetria de pulso ou da gasometria arterial. Em aproximadamente 90% dos casos este exame mostrará pressão arterial de O₂ inferior a 90 mmHg. Ainda, o gradiente alvéolo-arterial elevado pode revelar se a hipoxemia é resultado de comprometimento de componente parenquimatoso¹⁸.

O eletrocardiograma pode mostrar alterações inespecíficas, sendo mais freqüente a taquicardia sinusal e a inversão da onda T nas paredes inferiores. Na EP grave, o bloqueio de ramo direito, onda P *pulmonale*, desvio do eixo para a direita e presença de onda S em DI, onda Q em D3 e inversão de onda T nas derivações inferiores (S₁Q₃T₃) refletem a sobrecarga do ventrículo direito¹⁸.

A radiografia de tórax é um exame pouco sensível e específico na EP, mas fundamental para a avaliação de outros diagnósticos, tais como a pneumonia e o pneumotórax. Em até 50% dos casos de EP, o exame pode estar alterado, revelando elevação diafragmática, atelectasia, derrame pleural, aumento do tronco da artéria pulmonar, alterações parenquimatosas, lesões cuneiformes (Sinal de Hampton) e áreas de oligoemia (Sinal de Westermark). Entretanto, nenhuma destas alterações é definitiva para o diagnóstico de EP⁸ (**Figura 1**).

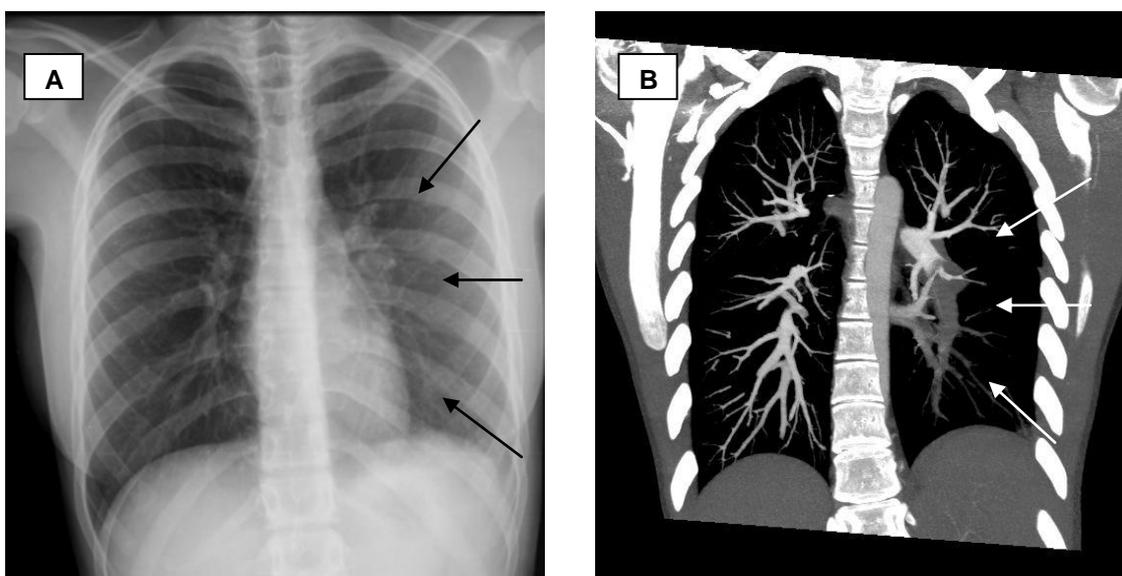


Figura 1. Sinal de Westermark.

A. redução da trama vascular em hemitórax esquerdo (seta preta) **B.** Correlação entre radiografia de tórax e angiotomografia computadorizada (seta branca mostrando área de interrupção de fluxo sanguíneo) (Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Wanderval Moreira Serviço de Diagnóstico de Imagem – Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG).

A ultrasonografia modo B com Doppler é o método de escolha para o diagnóstico da TVP, uma vez que não é invasivo, tem poucas contra-indicações e é isento de complicação²⁰. Também tem aplicação em situações especiais de suspeita de EP, como nos pacientes que apresentam alguma contra-indicação a exames contrastados, por exemplo, as gestantes e nos pacientes alérgicos a contraste iodado^{19,20}. Por outro lado, apresenta a limitação de ser um exame examinador-dependente. Estudos mostram que as alterações da compressibilidade venosa associada ao fluxo anormal ao Doppler em obstruções proximais sintomáticas, ou seja, acima do joelho, apresentam

sensibilidade e especificidade superior a 95%. Em quadros de obstrução de veias da panturrilha a sua acurácia é menor, com sensibilidade e especificidade de 60% e 70%, respectivamente. Nos casos de suspeita clínica e nos quais o resultado do exame inicial foi negativo, está indicada a sua repetição após alguns dias^{18,20}.

A pletismografia mostra as alterações de volume na perna decorrentes do comprometimento da drenagem vascular devido à obstrução venosa. Já a flebografia foi considerada por muito tempo o padrão-ouro no diagnóstico da TVP. Entretanto, a necessidade de contraste tem restringido cada vez mais o seu uso. Na prática clínica, as limitações de ambos os métodos tem levado a sua substituição pela ultrasonografia modo B com Doppler²⁰.

O dímero D é um produto de degradação da fibrina e altera-se precocemente após a formação de um trombo. Na TEV, o processo de coagulação e fibrinólise coexistem e níveis elevados do dímero D são encontrados¹. Exames que utilizam a metodologia ELISA apresentam sensibilidade superior a 95%, o que confere um elevado valor preditivo negativo (VPN) ao teste. Assim, resultados dentro da normalidade ou negativos em pacientes com baixa probabilidade clínica de TEV, permitem a sua exclusão de forma segura^{1,2,4,18,19}. Por outro lado, a especificidade do exame é baixa, podendo se elevar na presença de câncer, inflamações, infecções, hospitalizações e gravidez. Em idosos, os níveis de dímero D podem também se elevar, justificando cautela na sua indicação e interpretação nesta população, mesmo em grupos de baixa probabilidade clínica para EP¹⁸.

A cintilografia de perfusão pulmonar permite a identificação de áreas com obstrução vascular. Sua interpretação deve ser feita com o auxílio da radiografia de tórax, uma vez que a presença de alterações radiológicas diminui a sua acurácia. Sua indicação nesta situação é discutível. Diversos estudos mostram que a cintilografia de perfusão com resultado de baixa probabilidade exclui a EP clinicamente significativa. Neste caso, a anticoagulação não deve ser iniciada. A cintilografia perfusional poderá estar alterada mediante a presença de condições clínicas nas quais ocorre comprometimento parenquimatoso ou ventilatório, tais como pneumonia, atelectasia, derrame pleural ou bronquite. A cintilografia de ventilação aumenta a especificidade de um exame com perfusão alterada, permitindo a

diferenciação de falhas causadas por eventos vasculares das relacionadas a alterações da ventilação local^{4,8,18,21}.

O ecocardiograma também tem seu lugar na investigação da TEV. Nos casos de EP com instabilidade hemodinâmica, este exame poderá ser realizado à beira do leito e evidenciar alterações que comprovem o diagnóstico de *cor pulmonale* agudo. O ecocardiograma transesofágico também poderá definir o diagnóstico, mostrando a presença de trombos proximais, principalmente os localizados em tronco de artéria pulmonar^{4,18}.

A angiotomografia do tórax tem se consolidado como exame radiológico de escolha para a confirmação da TEV, particularmente da EP. Trata-se de um método que permite a visualização direta do trombo, do mediastino e do parênquima pulmonar, além de possuir uma concordância interobservador superior à da cintilografia^{22,23}. Diagnósticos diferenciais potencialmente fatais como a dissecação aórtica, pneumonia e pneumotórax também podem ser confirmados pelo método. Com o avanço no uso de aparelhos com multidetectores, a sensibilidade e especificidade do exame têm aumentado. Outra vantagem do exame é que o mesmo permite a avaliação de critérios de gravidade e de prognóstico, assim como a relação entre o diâmetro do ventrículo direito e o ventrículo esquerdo e a quantificação do número de vasos obstruídos através do índice de Qanadli²⁴. As limitações do exame relacionam-se ao seu custo e com o uso de radiação e contraste.

A ressonância nuclear magnética com uso de gadolínio não emprega contraste iodado e tem alta especificidade. Contudo, sua sensibilidade é reduzida se for avaliada por radiologistas menos experientes. Também tem as contra-indicações habituais aos exames de ressonância nuclear magnética que acabam por excluir pacientes em estado mais grave. Ainda, não detecta de forma precisa êmbolos subsegmentares¹⁸.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

A avaliação da condição hemodinâmica do paciente é fundamental na abordagem da EP. A mortalidade de pacientes com instabilidade hemodinâmica é de 60%, podendo chegar a 95%, quando associada à parada cardiorrespiratória^{25,26}.

Em pacientes hemodinamicamente estáveis, a avaliação da

probabilidade clínica deve preceder a realização de qualquer exame complementar. Diversos escores para o cálculo da probabilidade pré-teste de TEV foram desenvolvidos, sendo o mais conhecido o **Escore de Wells**. Recente meta-análise comparou o desempenho de nove tipos diferentes de escores, dentre eles o **Escore de Wells**, o **Escore de Genebra Revisado** e o **Escore de Genebra Simplificado**, e concluiu que a acurácia entre eles é semelhante²⁷ (Tabela 4). Contudo, o mesmo estudo ressalta que o **Escore de Wells** e o **Escore de Genebra Revisado** foram validados em maiores populações e que incluíram uma pequena população de pacientes hospitalizados, mas a aplicação destes escores neste grupo não é validada.

Para o diagnóstico de EP, em pacientes com baixa probabilidade clínica e estabilidade hemodinâmica, indica-se a realização de um teste de dímero D de alta sensibilidade^{2,4,18,19}. Em pacientes com baixa probabilidade clínica, mas com resultado de dímero D elevado recomenda-se seguir conduta descrita na Figura 2.

Em pacientes com instabilidade hemodinâmica, deve-se iniciar o suporte clínico necessário para a sua estabilização. Neste grupo, a aplicação dos escores de probabilidade clínica mostra baixo VPN e não estão indicados. Na impossibilidade de realização da angiotomografia de tórax uma opção é a realização de ecocardiograma. Este poderá mostrar disfunção de ventrículo direito, aumento de pressão de artéria pulmonar ou o trombo em ramos proximais da artéria pulmonar, principalmente se for realizado por via transesofágica^{4,18}.

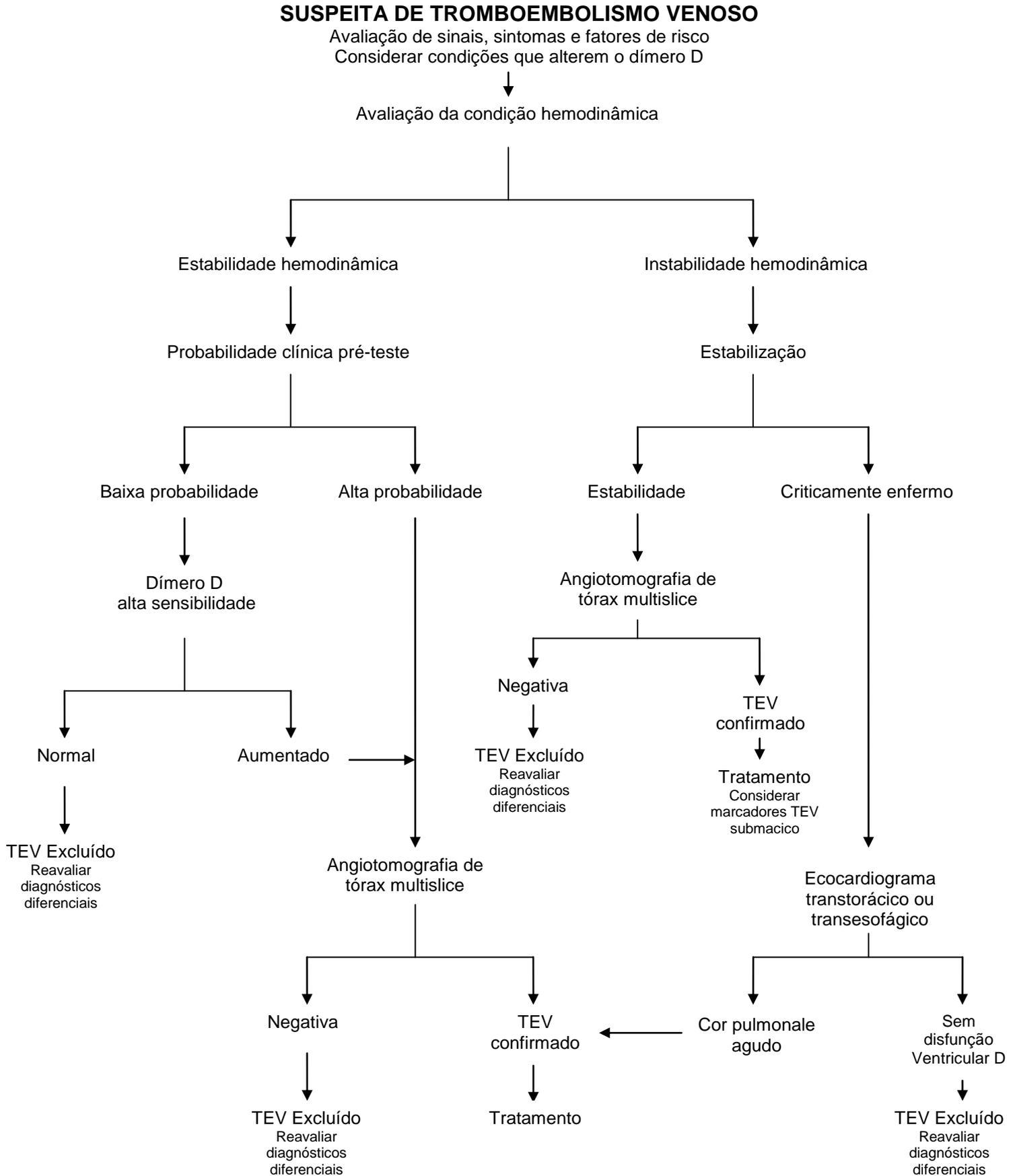
Tabela 4. Escores de probabilidade clínica de tromboembolismo venoso

Geneva Revisado		Geneva Simplificado		Wells	
	Pontos		Pontos		Pontos
Idade > 65 anos	1,0	Idade > 65 anos	1,0	Sinais de TVP	3,0
História prévia TEV	3,0	História prévia TEV	1,0	Cirurgia recente ou imobilização	1,5
Cirurgia ou fratura no último mês	2,0	Cirurgia ou fratura no último mês	1,0	Frequência cardíaca > 100 bpm	1,5
Neoplasia em atividade	2,0	Neoplasia em atividade	1,0	História prévia TEV	1,5
Frequência cardíaca		Frequência cardíaca		Diagnóstico alternativo menos provável do que EP	3,0
75-94 bpm	3,075-94 bpm	1,0		
≥ 95 bpm	5,0≥ 95 bpm	1,0		
Dor à palpação de perna e edema unilateral	4,0	Dor à palpação de perna	1,0	Malignidade	1,0
Dor unilateral de membro inferior	3,0	Dor unilateral de membro inferior	1,0	Hemoptíase	1,0
Hemoptíase	2,0	Hemoptíase	1,0		
Probabilidade Clínica		Probabilidade Clínica		Probabilidade Clínica	
Baixa	0-3	Baixa	0-1	Baixa	< 2
Intermediária	4-10	Intermediária	2-4	Intermediária	2-6
Alta	≥ 11	Alta	≥ 5	Alta	> 6
				TEV improvável	≤ 4
				TEV provável	> 4??

Fonte: Ceriane *et al*, 2010.

Abreviação: bpm, batimentos por minuto

Figura 2. Abordagem do paciente com suspeita de tromboembolismo venoso



ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco do TEV faz parte do tratamento e deve ser realizada o mais precocemente possível, uma vez que eventos fatais são mais comuns nas primeiras horas do início dos sintomas^{25,26}. A decisão em optar pelo tratamento ambulatorial também poderá ser influenciada por esta avaliação, pois a alta precoce em determinados grupos tem relação com pior prognóstico²⁸.

A avaliação clínica é uma forma simples de se identificar as apresentações graves. A presença de repercussão hemodinâmica e sinais de insuficiência aguda de ventrículo direito têm boa correlação com o prognóstico do paciente^{4,18,19,25,26,28,29}. Estudos mostram que os escores obtidos a partir de dados clínicos são válidos e conseguem estratificar os pacientes em relação à mortalidade. O *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) utiliza 11 variáveis, dentre elas duas demográficas, seis de sinais clínicos e três de comorbidade para avaliar o risco de óbito em 30 dias e em 90 dias²⁹ (Tabela 3). Os pacientes são divididos em 5 categorias de risco com o gradiente da mortalidade variando de 1,1% (classe I) a 24,5% (classe V). O valor preditivo negativo de óbito em pacientes de baixo risco, grupo I e II, é de 98 a 99%^{25,29}.

Tabela 5. Escore de Gravidade em Embolia Pulmonar

DADOS DEMOGRÁFICOS	
Idade em anos	+Idade
Sexo masculino	+10
COMORBIDADES	
Neoplasia prévia ou em atividade	+30
Insuficiência cardíaca congestiva	+10
Doença pulmonar crônica	+10
DADOS CLÍNICOS	
Freq. cardíaca maior de 110 bpm	+20
Pressão sistólica menor do que 100 mmHg	+30
Frequência respiratória maior que 30 irpm	+20
Temperatura axilar menor do que 36°C	+20
Alteração do nível de consciência [§]	+60
Saturação de oxigênio menor do que 90% ^Y	+20

§Letargia, estupor ou coma

YCom ou sem oxigênio suplementar

Fonte: Aujesky *et al*, 2009. Abreviações: bpm, batimentos por minuto; irpm, incursões respiratórias por minuto

Classe I: 65 pontos ou menos Classe II:66 a 85 pontos Classe III:86 a 105 pontos Classe IV:106 a 125 pontos
Classe V:126 pontos ou mais

Os marcadores biológicos também têm sido estudados para definir o prognóstico no TEV. Troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP) refletem a sobrecarga do músculo cardíaco em eventos mais graves e, quando normais, apresentam um elevado VPN para complicações^{25,26}. Nos quadros com estabilidade hemodinâmica, mas com alteração destes marcadores, recomenda-se observação hospitalar criteriosa^{18,25,26}.

Os métodos de imagem auxiliam não somente o diagnóstico e a quantificação do grau de obstrução, mas são importantes na avaliação do prognóstico. O aumento da relação entre o diâmetro do ventrículo direito e esquerdo à angiotomografia de tórax e

ao ecocardiograma é associada à maior mortalidade hospitalar e em 30 dias após o evento^{30,31}.

TRATAMENTO

No tratamento do TEV deve-se considerar a sua apresentação clínica e a necessidade da abordagem dos eventos agudos, profilaxia primária em indivíduos assintomáticos e profilaxia secundária (de recorrências)³².

A anticoagulação constitui o tratamento de escolha nos eventos agudos e sem instabilidade hemodinâmica, devendo ser iniciada antes da confirmação diagnóstica nos pacientes com alta probabilidade clínica¹⁸. O objetivo principal é evitar a extensão do trombo e prevenir reembolizações precoces ou tardias. Exceção deve ser feita aos pacientes com risco significativo para a terapêutica anticoagulante (Tabela 6).

Tabela 6. Fatores que contra-indicam a anticoagulação

Absolutas
Hemorragia subaracnóidea
Sangramento ativo
Cirurgia oftalmológica, neurocirurgia ou da medula espinhal recente
Hipertensão maligna

Relativas
Hemorragia digestiva
Diáteses hemorrágicas
Acidente vascular cerebral
Hipertensão grave
Endocardite bacteriana
Cirurgia de grande porte

Fonte: Soares & Penna, 2010

Há mais de 50 anos as heparinas e os cumarínicos são indicados no tratamento e na prevenção do TEV. Ambos agem em diferentes pontos da cascata da coagulação, inibindo suas proteínas e favorecendo a ação do sistema fibrinolítico¹.

A heparina não-fracionada (HNF) age indiretamente ligando-se à antitrombina (AT), potencializando a sua ação inibitória sobre as proteínas da coagulação, especialmente trombina e fator Xa. Ainda, inibe outros fatores, tais como os fatores XIIa e XIa^{1,18,32}. A HNF deve ser administrada por via intravenosa, em infusão contínua, com dose inicial para o adulto de 5.000 UI ou 80 U/Kg, em *bolus*, seguida de infusão de 1.000 UI/hora ou 18 U/Kg/hora. Dentre os métodos de monitorização da terapêutica e da sua atividade, o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) é o mais usado e deve ser realizado antes da primeira infusão (para avaliação do TTPa basal) e após 6 horas do início da infusão contínua. A dose deve ser ajustada com o objetivo de manter o TTPa na faixa de 1,5 a 2,5 vezes o valor do controle. Ajustes posteriores devem ser feitos a cada seis horas e, após atingido o nível terapêutico, uma vez ao dia¹⁸. Na indisponibilidade de bomba de infusão, a administração por via subcutânea também se mostrou eficaz. Recomenda-se *bolus* de 5.000UI, seguida de 17.500 UI SC de 12/12 horas. O tempo mínimo de uso da heparina é de 5 dias, condicionado ao ajuste da anticoagulação oral. Devido ao risco de plaquetopenia induzida pela heparina, contagens de plaquetas devem ser solicitadas entre os dias 5 e 7 do início da heparinização e depois semanalmente enquanto durar a sua administração¹⁸.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) foram introduzidas na década de 80, com aumento do seu uso clínico no fim dos anos 90 e nesta década^{1,18,32}. Resultam da digestão parcial da HNF, apresentando menor ligação a outras proteínas plasmáticas e maior especificidade de ação ao anti-fator Xa. Apresentam grandes vantagens sobre a HNF, tais como maior praticidade de uso (dose única diária, subcutânea), possibilidade de uso domiciliar, menor risco de plaquetopenia induzida pela heparina, menor indução de osteopenia, propriedade farmacocinética mais previsível e necessidade reduzida de monitoramento laboratorial, exceto nos casos de insuficiência renal e obesidade mórbida^{1,18,32}. Estudos recentes também mostraram benefício em relação à redução da mortalidade quando comparada a HNF em pacientes oncológicos³³. Além disto, estudos de fármaco-economia avaliaram positivamente seu custo-benefício, uma vez que a HBPM reduz ou torna desnecessária a permanência hospitalar em casos estáveis, não requer monitoração laboratorial e dispensa o aparato necessário para a infusão contínua da HNF^{18,34}.

Das HBPM, as mais utilizadas em nosso meio são a enoxaparina, dalteparina e nadroparina. A enoxaparina deve ser administrada por via subcutânea, com dose

recomendada para o tratamento do TEV de 1 mg/kg a cada 12 horas, ou 1,5 mg/kg como injeção única a cada 24 horas. No tratamento de gestantes, é recomendada a administração em duas doses, uma vez que sua meia vida está reduzida pelo aumento da excreção renal. A dalteparina deve ser administrada por injeção subcutânea na dose de 200 U/Kg uma vez ao dia e a nadroparina por injeção subcutânea na dose de 171 U/Kg uma vez ao dia¹⁸.

Dentre os cumarínicos, a varfarina é a mais utilizada e atua inibindo o processo de carboxilação das proteínas dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), reduzindo, assim tanto seus níveis antigênicos quanto funcionais no plasma¹. Interfere também com a síntese das proteínas C e S, proteínas anticoagulantes naturais, também dependentes da vitamina K, o que pode gerar inicialmente um efeito pró-trombótico¹⁸. Sua dose inicial é de 5 mg, devendo ser reduzida em idosos, desnutridos, indivíduos de baixo peso ou hipersensíveis à medicação. Seu pico de ação ocorre após 36 a 72 horas. Os cumarínicos devem ser monitorizados para que se obtenha um tempo de protrombina entre 1,25 e 1,5 vezes o controle, o que é equivalente à Relação Normalizada Internacional (RNI) entre 2 e 3. No início da anticoagulação, deve-se associar a heparina e varfarina por 5 a 7 dias, suspendendo-se a heparina depois de obtidas 2 dosagens de tempo de protrombina no nível desejado por 2 dias consecutivos. A monitorização subsequente deve ser feita 2 vezes por semana nas duas primeiras semanas de tratamento e, a seguir, semanalmente por 4 semanas, a cada 2 semanas por 1 mês e depois mensalmente, enquanto durar o tratamento³⁵. Monitorações adicionais podem ser necessárias caso haja inclusão ou alteração de medicações em uso ou em caso de intercorrências clínicas e descontrole da anticoagulação.

O uso de trombolíticos constitui o tratamento primário na TEV, uma vez que estes medicamentos atuam na dissolução direta da fibrina¹. Entretanto, o risco de sangramentos graves, incluindo gastrointestinal e intracraniano, e a ausência de estudos que demonstrem redução na mortalidade restringem o seu uso à pacientes com EP maciça, sem resposta a ressuscitação adequada^{4,18,19}. Nos casos de EP submaciça, ou seja, nos quais ocorre elevação de troponina e disfunção de câmaras direitas ao ecocardiograma transtorácico, sem repercussão hemodinâmica, não há evidências na literatura para indicar o uso de trombolíticos³⁶. O ativador do plasminogênio tecidual recombinado humano (rTPA) é aprovado pelo FDA na dose de

100 mg em infusão contínua por 2 horas, sem associação com HNF. Na Europa, preconiza-se dose de 10 mg em *bolus*, seguida por 90 mg em infusão contínua por 2 horas associada à HNF. Nos casos de sucesso terapêutico, a melhora é percebida ao término da administração^{18,36}.

A embolectomia guiada por cateter deve ser indicada nas situações excepcionais em que a anticoagulação não foi eficaz e o uso de trombolíticos é contra-indicado³⁶.

O filtro de veia cava inferior está indicado em caso de sangramentos ou na contra-indicação ao uso de anticoagulantes, recomendando-se o seu reinício tão logo possível. Nos casos de EP recorrente, a despeito do uso de anticoagulantes, o filtro de veia cava inferior também pode ser indicado³⁶.

CONCLUSÃO

O TEV é uma doença freqüente e potencialmente fatal. Deve fazer parte do diagnóstico diferencial de pacientes que apresentam episódio de dispnéia, dor torácica ou agravamento de quadros respiratórios prévios (suspeita de EP) ou de pacientes que apresentam dor e edema de perna (suspeita de TVP). Sua abordagem sistematizada permite a sua exclusão ou confirmação de forma segura e confiável. O tratamento deve ser individualizado, baseado na condição hemodinâmica e na estratificação de risco do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Rezende SM, De Bastos M. Distúrbios tromboembólicos, In: Antônio Carlos Lopes; Vicente Amato Neto. (Org.). Tratado de Clínica Médica. 2a ed. São Paulo: Roca, 2009, v. 2, p. 2044-2058.
2. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008;358:1037-52.
3. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003;107(23 Suppl. 1):I-22-I-30.
4. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute embolism. Eur Heart J 2008;29:2276-2315.

5. Baglin T. What happens after thromboembolism? *J Thromb Haemost* 2009;7 (Suppl 1):287-90.
6. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF. Prevention of venous thromboembolism – American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
7. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, *et al.* Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. *AHCRQ* 2001;332-346.
8. Dalen JE. Pulmonary embolism: what we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-1456.
9. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl.1):301-304.
10. Nicolaidis AN, Breddin HK, Carpentier P, *et al.* Thrombophilia and venous thromboembolism – International Consensus Statement. *Int Angiol* 2005;24:1-26.
11. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-1389.
12. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, *et al.* A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:77-83.
13. Sorensen HT, Horvarth-Puho E, Pedersen L, *et al.* Venous thromboembolism and subsequent hospitalization due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370:1773-1779.
14. White R. The epidemiology of thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-4-I-8.
15. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, *et al.* Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or the puerperium: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
16. Jacobsen AF Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;233:e1-e7.
17. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, *et al.* Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.

18. Soares TH, Penna JTM. Tromboembolismo pulmonar, In:Pires MTB, Starling SV. Erazo – Manual de Urgências em Pronto-Socorro. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2010.p.563-577.
19. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2010;363:266-274.
20. Somarouthu B, Abbara S, Kalva SP. Diagnosing deep vein thrombosis. Postgrad Med 2010;122:66-73.
21. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. N Engl J Med 1998;339:93-104.
22. Schoepf JU, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: State of the art. Radiology 2004;230:329-337.
23. Courtney DM, Miller C, Smithline H, *et al.* Prospective multicenter assessment of interobserver agreement for radiologist interpretation of multidetector computerized tomographic angiography for pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2010;8:533-539.
24. van der Meer RW, Patynama PMT, van Strijen MJL, *et al.* Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical index: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. Radiology 2005;235:798-803.
25. Aujesky D, Hughes R, Jiménez D. Short-term prognosis of pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2009;7 (Suppl 1):318-321.
26. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, *et al.* Prognostic factors for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:168-173.
27. Ceriane E, Combescure C, Le Gal G, *et al.* Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010;8:957-70.
28. Aujesky D, Stone RA, Kim S, *et al.* Length of hospital stay and postdischarge mortality in patients with pulmonary embolism: a statewide perspective. Arch Intern Med 2008;168:706-712.

29. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-1046.
30. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, et al. Right Ventricular enlargement on chest computed tomography – A predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276-3280.
31. Chae EJ, Seo JB, Jang YM, et al. Dual-energy CT for assessment of the severity of acute pulmonary embolism: pulmonary perfusion defect score compared with CT angiographic obstruction score and right ventricular/left ventricular diameter ratio. *Am J Roentgenol* 2010;194(3):604-10.
32. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008;133:454S-545S.
33. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patient with cancer. *J Clin Onc*, 2007;34;1-16.
34. Snow V, Qaseem A, Barry P, et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:204-201.
35. Ansell J, Hirsh J, Hayle E, et al. Pharmacology and management of vitamin K antagonists. *Chest* 2008;133:160-198S.
36. Goldhaber SZ. Advanced treatment strategies for acute pulmonary embolism, including thrombolysis and embolectomy. *J Thromb Haemost* 2009;7:322-327.

ARTIGO 2

Prognostic value of computed tomographic pulmonary angiography and the pulmonary embolism severity index in patients with acute pulmonary embolism

Authors: Thiago Horta Soares, MD, MS^{*‡}, Marcos de Bastos, MD, PhD[§], Bruna Vilaça de Carvalho, MD[‡], Wanderval Moreira, MD^{*}, Cristiane Pena Cabral, MD^{*}, Luciano Fagundes de Paula, MD^{*}, Camila Caram, MS^{*}, Suely Meireles Rezende, MD, PhD^{‡‡}

Short title: CTPA and PESI in pulmonary embolism

Institutions:

* Hospital Mater Dei
Rua Goncalves Dias, 2.700, Barro Preto
Belo Horizonte - MG - 30140-093, Brazil.

‡ Departamento de Clínica Médica
‡ Grupo de Estudo da Hemostasia e Trombose – GETHe/UFMG;
Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia
Belo Horizonte - MG - 30130-100, Brazil.

§ Instituto de Previdência do Estado de Minas Gerais
Alameda Ezequiel Dias, 225. Funcionários
Belo Horizonte – MG – CEP 30130.000, Brazil.

Corresponding author

Thiago Horta Soares, MD, MS
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Alfredo Balena, 190 - 2o andar - sala 243
Belo Horizonte - MG - 30130-100
E-mail: hortasoares@gmail.com
Fone/FAX: +55 31 34099746/44

Funding sources

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; PIBIC)

Disclosure of conflict of Interests

The authors state that they have no conflicts of interest

Article type

Original Article

Abstract

Background: Pulmonary embolism (PE) is a serious and potentially fatal disorder. Risk stratification of death in PE allows identification of low risk patients who may be treated as outpatient or discharged early and also prevents deaths by early medical intervention in high risk groups. *Methods:* We evaluated 126 patients with objectively confirmed PE by a multidetector computed tomographic pulmonary angiography from a single center from January 2008 to January 2010. Variables used to calculate the *Pulmonary Severity Embolism Index* (PESI), the right to left ventricle diameter (RV/LV) ratio and the vascular obstruction index (VOI) were extracted from electronic hospital records and image database. *Results:* a total of 6/96 patients (6.3%) died during follow-up. There was an association between PESI and mortality (χ^2 $p < 0.001$). PESI class I-II had a 100% negative predictive value of death in 90 days. No association was found between the RV/LV ratio, the VOI and mortality (χ^2 $p > 0.05$). Also, no association was found between the RV/LV ratio and the VOI and PESI (χ^2 $p > 0.05$). *Conclusion:* PESI is an accurate tool in PE prognostic stratification. It discriminates safely patients with low and high risk of death. We were unable to demonstrate association between image scores and mortality.

Key-words: Pulmonary embolism, score, risk stratification, computed tomographic pulmonary angiography

Introduction

Pulmonary embolism (PE) is a public health hazard affecting over 600,000 patients and causing more than 100,000 deaths annually in the United States. [1-3] About two thirds of the cases occur in hospitalized patients and many events remain undiagnosed before death. [4,5] Moreover, 10% to 20% of patients die within two hours after the beginning of symptoms [6] with most of the deaths associated with PE occurring within two weeks from the beginning of symptoms. [7]

In recent years, several models were developed for stratification of PE prognostic . [8] It has also been proposed that low risk patients might be treated as outpatients. [9] Laboratory biomarkers, clinical data and imaging methods were employed to identify patients with adverse prognosis, either in hospitalized patients or in an outpatient setting. [10,11]

The *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) is a useful clinical prediction rule for 30-day and 90-day mortality with a sensitivity of over 90% and a negative predictive value of at least 98%. [12,13] PESI stratifies patients into five mortality risk classes, which can be grouped as low risk (classes I and II) or high risk (classes III, IV and V). [12,13]

Computed tomographic pulmonary angiography (CTPA) has become popular for PE diagnosis. [14] The 4-row detector CTPA has a sensitivity of 98% and a specificity of 94% for PE detection and the newer multidetector CTPA (MDCTPA) achieve even better performances. [15] The main advantage of CTPA is to visualize the thrombus directly while enabling pulmonary and mediastinal assessment at the same time. [14] The vascular obstruction index (VOI) was proposed as an adverse outcome predictor but results have been controversial. [16-18] Right ventricle enlargement on CTPA has also been proposed as an early PE death predictor. [19,20] The right to left ventricle diameter ratio (RV/LV ratio) has been used to estimate the right ventricular enlargement that may develop in massive PE events. It is debatable whether this ratio is important in PE events without shock. [21]{Please_Select_Citation_From_Mendeley_Desktop}{Please_Select_Citation_From_Mendeley_Desktop}

In order to investigate the prognostic value of PESI and the tomographic scores for 90-day mortality prediction and the association between these scores, we conducted a retrospective cohort study with 126 patients with PE events confirmed by CTPA using a MDCTPA.

Methods

Study design and settings

This is a cohort study including objectively confirmed PE in patients attended in a single center (Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil). The study was conducted from January 2008 to January 2010. Consecutive patients with symptomatic PE confirmed by MDCTPA were selected from the imaging department database. PESI was obtained from hospital records, the VOI and the RV/LV ratio were calculated from retrieved image database. Data collection and telephone interviews occurred between August 2010 and November 2010. Outcome was assessed 90 days after PE diagnosis by patient or proxy interviews and by hospital records review. The study was approved by the Ethical Research Committee at Hospital Mater Dei and Universidade Federal de Minas Gerais.

Patients

Eligibility criteria included patients who presented with a symptomatic PE confirmed by CTPA. Patients with more than one admission for suspected PE were enrolled during the first confirmed episode. Subjects younger than 18 years old were excluded. Patient management was determined by treating physicians.

Imaging studies

All CTPA examinations were performed by the same multidetector row CT scanner (Aquilion 64 Multislice CTTM; Toshiba Medical Co Ltd., Tokyo, Japan). The scanning was performed in craniocaudal direction, with 120 to 140 KV, 0.5 mm collimation and image acquisition of 1.5 or 3.0 mm sections of the entire chest. A total of 45 mL to 90 mL of non-ionic contrast (359 mOsm) was injected into a peripheral vein at a rate of 3 mL/second and a scan delay of 15 seconds to 30 seconds. Multiplanar reconstructions were obtained in an isotropic Vitrea workstation (Vital Images Inc., Minnesota, USA) in axial, coronal and sagittal

sections and analyzed in *Maximum Intensity Projection* (MIP) and 3-D programs.

PE was diagnosed whenever a consistent filling defect by a thrombus was observed in pulmonary arteries. [22] Thrombus was non-occlusive if residual contrast perfusion was observed in distal vessels. Conversely, an occlusive thrombus was considered whenever there was a lack of distal vessel perfusion or no attenuation of distal segmental and/or subsegmental vessels. [22]

VOI was calculated by the scoring system proposed by Qanadli *et al.* [22] Briefly, this index considers the number of arteries obstructed and the degree of the obstruction. A value of one is assigned to each affected segmental artery. A weight factor of one is assigned to non-occlusive obstructions and a weight factor of two for occlusive obstructions. [16,17,22] The VOI was evaluated as a PE risk predictor applying a cut-off point above 40%. [17,22]

RV/LV ratio was used to assess the right ventricular enlargement and was measured by the ratio of right ventricle to left ventricle long axis diameter. [19] The RV and LV diameters were measured in the coronal CT view, representing the maximal distance between the ventricular endocardium and the interventricular septum, perpendicular to the long axis of the heart. [19,20] RV/LV ratio above 0.9 was considered as an adverse outcome predictor. [19,20]

The CT images were analyzed by two observers (L.F.C. and C.P.C), and then reviewed by a third senior radiologist (W.M). In case of disagreement, the scores were calculated by consensus. The three radiologists were blinded to the patients' clinical outcomes.

Hospital record review

Hospital records were reviewed independently by two researchers (T.H.S and B.V.C) for the clinical PESI scoring and associated medical conditions. PESI was calculated according to the original model. [12] In cases of PE diagnosed on admission, data was collected from the emergency department records. For

patients developing PE while admitted for other conditions, we analyzed data from the first PE symptomatic day.

The variables analyzed included: (i) demographic (age and sex), (ii) associated medical disorders (cancer, heart failure or chronic lung disease), (iii) clinical findings (heart rate, systolic blood pressure, respiratory rate, temperature, presence of altered mental status and oxygen saturation), (iv) PE symptoms (history of dyspnea, chest pain, lower limb edema), (v) cardiopulmonary resuscitation, (vi) mechanical ventilation, (vii) use of thrombolytic or catecholamines, (viii) VOI (site and degree of obstruction calculated on MDCTPA), (ix) RV/LV ratio (calculated on MDCTPA), (x) PESI, and (xi) mortality in 90 days after PE diagnosis.

PESI scores were generated by one researcher (T.H.S.) and then used for the outcome analysis.

Outcome

The primary outcome was death from all causes in 90 days after PE diagnosis.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as absolute numbers and proportions, continuous variables as mean, standard deviation and limits. The association between variables (PESI, RV/LV, VOI and 90-day mortality) was performed by χ^2 test and the Fisher's Exact Test was employed to confirm the results when the sample size were small. A *p*-value less than 0.05 was considered as statistically significant. Kappa statistic was performed to determine the interobserver agreement for PESI classification. The SPSS software (Statistical Package for Social Sciences Inc., New York, USA) version 19.0 was used for the analysis.

Results

Patients' selection

Between January 2008 and January 2010, the imaging department performed 719 CTPA tests in patients with suspected PE. A total of 126/719 patients (17.5%) had a CTPA-confirmed PE diagnosis. From these confirmed PE patients, 30/126 patients (23.8%) were excluded for reasons detailed in Figure 1.

Patients' characteristics and CTPA findings

Considering the total number of patients enrolled ($n = 96$), the mean age was 53.6 ± 20.0 years (median 50.5 years; range 20 to 93 years). About a third of the patients were older than 65 years. Female comprised 51 patients (53.1%).

Demographic data available from the excluded patients showed a mean age of 60.3 ± 22.1 (median 62.5; range 17 to 89 years), of whom 18 patients (60.0%) were female. The mean PESI score was 86.0 ± 44.1 (median 89; range 17 to 189). There was no statistical difference between included and excluded patients according to age ($p = 0.116$; $n = 30$), sex ($p = 0.536$; $n = 30$) or PESI ($p = 0.1$; $n = 27$).

PE was diagnosed in the emergency room in 84/96 patients (87.5%). At PE diagnosis, heart rate was above 100 beats/min in 20/92 patients (21.7%) and none had a heart rate under 60 beats/min (mean 89.1 ± 16.9 beats/min). The systolic blood pressure was under 100 mmHg in 5/94 patients (5.3%) with a mean value of 124.2 ± 18.9 mmHg. The respiratory rate was over 20/min in 31/64 patients (48.4%) with a mean respiratory rate of 22.1 ± 5.3 /min. A total of 6/13 patients (46.2%) presented fever, indicated by a temperature above 37.5° C. Oxygen saturation under 94% (range, 70.0% to 99.0%) was present in 25/62 patients (40.3%) with a mean of $93.2\% \pm 5.4\%$. The commonest symptoms at presentation were chest pain and dyspnea. Patients' baseline characteristics and clinical findings at presentation are shown in Table 1.

The obstruction on CTPA was found primarily in proximal arteries in 18/96 patients (18.0%), in segmental arteries in 68/96 patients (70.8%) and in subsegmental arteries in 10/96 patients (10.5%). Non-occlusive obstructions were found in 78/96 patients (81.5%).

Prognostic scores

Mean PESI score was 72.6 ± 34.9 (median 62.5; range 21 to 224). A total of 66 patients (68.8%) were classified as low risk (classes I and II); none of them died during the follow-up period. PESI evaluation of the six patients who died 90-days after PE revealed that all of them were high risk patients (Table 2). The 90-day mortality rate was 20.0%. In risk class III, IV and V the mortality rate was 7.7% (1/13), 30.8% (4/13) and 25.0% (1/4) respectively. Low risk PESI (Class I-II) had a sensitivity of 100% and a NPV of 100% for predicting mortality in 90 days.

The mean value of RV/LV ratio was 1.0 ± 0.3 (median 0.9; range 0.4 to 1.9). In 47 patients (49.0%), the RV/LV ratio was less than 0.9. A total of 4/6 (66.7%) deaths occurred in patients with RV/LV ratio equal or higher than 0.9. The RV/LV < 0.9 had a NPV of 95.7%.in predicting death at 90 days.

The mean value of the VOI was $18.1\% \pm 18.0\%$ (median 10.0%; range 2.5% to 90.0%). The VOI was < 40% in 83/96 patients (76.5%) and 5/6 deaths (83.0%) occurred in this group. The VOI < 40% had a NPV of 92.3% in predicting death at 90 days (Table 2).

Mortality

There were 6/96 deaths (6.3% of patients) in 90 days. The mean interval between diagnosis and death was 36.0 ± 21.1 days (range 15 to 71 days). A total of 3/6 deaths (50.0%) occurred while the patients were in-hospital. Deaths

were attributed to PE in three patients (50.0%), multiple-organ dysfunction syndrome in two (33.3%) and breast cancer in one (16.7%) (Table 3).

Cardiac resuscitation was performed in 2/96 patients (2.1%), mechanical ventilation in 6/96 (6.3%) and thrombolysis in 1/96 (1.0%). A total of 6/96 patients (6.3%) required the use of catecholamines.

There was a statistically significant association between PESI and mortality when analyzed into classes and when dichotomized into low and high risk (χ^2 $p < 0.05$). The risk difference for mortality at 90 days was 20.0% (95% CI, 5.7% - 34.3%) when PESI high risk patients were compared to low risk ones. There was no association between the VOI and mortality, neither between RV/LV ratio and mortality (χ^2 $p > 0.05$). All results were validated with Fisher's Exact Test.

Observation agreement

Agreement between observers was good, with a Kappa statistics of 0.67 when PESI was categorized into 5 groups and 0.85 when PESI score was dichotomized into low and high risk groups. Both statistics were considered significant ($p = 0.000$).

Association between scores

We were unable to detect association between PESI and the RV/LV ratio, neither when analysed as a 5 class score (p value = 0.344), nor when dichotomized into low and high risk categories ($p = 0.236$). Furthermore, there was no association between PESI and VOI ($p = 0.881$ for classes and 0.968 for risk categories).

On the other hand, considering the cut-off point at 40% for VOI and 0.9 for RV/LV diameter, a significant association was found between these scores (χ^2 $p = 0.001$). The chance of developing RV/LV ratio >0.9 between patients who

showed VOI > 40% was 14.9 times higher when compared with the ratio in the reference range (95% CI, 1.9 - 120).

Discussion

This study confirms the value of PESI for the prediction of PE-associated 90-day-mortality and reinforces its value to identify patients at low risk of death due to PE. Furthermore, it showed that, although there was an association between the RV/LV diameter and the VOI, there was no association between these scores neither with PESI nor with mortality at 90 days. This suggests that clinical signs and symptoms are better predictors of all-cause mortality due to PE than image scores.

PE diagnosis and management remains challenging even for experienced clinicians, reaching mortality rates as high as 95%. [8] Clinical presentation ranges from mildly symptomatic/hemodynamic stable patients to cardiac arrest events. Several prognostic markers have been studied previously. [10,11] PESI is a clinical prognostic model developed by Aujesky *et al.* [13] and externally validated. [12,23] A linear correlation between risk class and mortality was previously reported. [12,13,23] In our study, the 90-day mortality ranged from 0% in low risk patients (class I and II) to 20% in high risk patients (class III, IV and V). This is similar to prior studies which show mortality ranging from 0% and 24% in risk class I and V, respectively. [12,13] Considering the worldwide trend for an early discharge of patients, this finding may be important in helping physicians to decide who can be safely discharged early. [24]

Recently, a simplified version of PESI was developed. [25] One study compared PESI to its simplified version. [26] Similar sensitivity, NPV and likelihood ratios were found. However, the original version had a greater discriminatory power, with an area under the receiver operating curve of 0.78 (95% CI, 0.77 - 0.79) compared to 0.72 (95% CI, 0.71 - 0.74) in the simplified model. [26]

A previous study evaluated PESI interobserver agreement. [23] In our cohort, the interclass agreement was 0.67, higher than observed by Chan *et al.* (0.57). When we stratified PESI into low or high-risk classes, the concordance was even better (0.85 compared to 0.69 by Chan *et al.*). In our study, as we retrieved data from electronic records, the increased legibility and accuracy might have helped to achieve a better agreement rate. [27]

The tomographic prognostic scores in PE have been previously studied. [18,28] However, few analyses were made with MDCTPA. [16-20] To our knowledge, this is the first study in which the analysis was performed in a 64-row-CT. We report a mean VOI of $18.1\% \pm 18.0\%$, which is lower than those of previous studies, with mean values ranging between 22% to 32%. [16-18,22] One possible explanation for this could be the higher sensitivity of 64-row-CT, leading to increased detection of smaller, subsegmental emboli and better visualization of distal perfusion to the thrombus. [15] In our cohort, approximately 10% of patients had primarily subsegmental PE in contrast to 6% (95% CI, 4 - 9%) found by angiography [29] and 7.7% (95% CI, 2.1 - 24) on a 64-slice CTPA. [30] Also, we found that partial obstruction was present in 81.5% of patients, a measure that was not provided in previous studies. [16-18,22] The clinical impact of subsegmental PE has been debated before. [31] Carrier *et al.* conducted a systematic literature search and concluded that the use of MDCTPA in diagnostic strategies for PE increased the proportion of patients diagnosed with clinically irrelevant subsegmental PE compared to a single-detector CTPA. [31] Indeed, a recent guideline highlights that early mortality risk should be understood as an individual risk rather than the anatomical distribution of emboli. [1] {Please_Select_Citation_From_Mendeley_Desktop}

The prognostic role of RV/LV ratio on MDCT has also been debated before. [17-20] Although an association between this score and mortality was described [19,20], this was not found in the absence of shock. [21] In fact, in our cohort, the majority of the patients were admitted in the emergency room (87.5%) and the CTPA was performed early. The mean interval between diagnosis and death was 36.0 ± 21.1 days, leading us to hypothesize that the classical findings of right ventricle failure were not presented when CTPA was performed. Since the physiological cardiovascular alterations in PE are continuous [29], the exact moment when these alterations can be reflected on CTPA is not well established. [3,32] This is a limitation of this score, considering that CTPA cannot be performed in a sequential way due to its intrinsic risks, such as contrast injection and radiation. [14]

In this study, we also evaluated the association between clinical and tomographic scores. To our knowledge, this is the first study that evaluated

these scores simultaneously. No association was found between PESI and the tomographic scores, either analyzed into classes or into low and high risk classes. In contrast, we found an association between the RV/LV diameter and the VOI, corroborating previous study which has employed a single-detector helical CT. [17] Interestingly, two patients in the mortality group had RV/LV diameter < 0.9 and VOI < 40%. Both were older than 70 years old, a known variable associated with adverse prognosis [1,7,12,13] and had a high risk PESI. In fact, the NPV of PESI to predict death in 90 days was much higher compared to the NPV of the RV/LV diameter and the VOI. This analysis reinforces our observation that the severity of PE (severity of signs and symptoms) and/or associated conditions is more likely to be associated with mortality than image scores. Moreover, in clinical practice, it is rather common to find dissociation between clinical signs and tomographic findings, i.e., small thrombi associated with severe clinical presentations and, conversely, a large thrombus present in an asymptomatic patient.

Some limitations of our study should be considered. Firstly, variables not reported were in a higher proportion than in previous studies. [12,13] The strategy to consider missing clinical variables as normal was used in the primary study [13] as well as in the external validation cohort. [12]. Also it was used in the development of other widely used scores, such as the *Pneumonia Severity Index*. [33] Secondly, causes of death were evaluated by telephone interviews and hospital chart review. However, in 78% of cases, the outcome information was provided by the patients themselves or close relatives, such as wife, husband or siblings, who are considered reliable sources of information. Thirdly, about 24% of PE patients had to be excluded from the analysis, most of them related to the impossibility to retrieve CTPA imaging and loss of follow-up. However, the analysis of the baseline characteristics of the excluded patients was similar to the enrolled ones. Fourthly, the study was developed in one center, which attends a particular type of population such as privately-insured patients, which might have led to a sampling bias and compromised its external validity.

We conclude that PESI score is an accurate predictor of all-cause of death at 90-days after PE. On the contrary, the RV/LV diameter and the VOI were not

shown to be clinically useful scores for mortality prediction. We suggest that clinical signs and symptoms are better predictors of all-cause mortality due to PE than image scores.

Figure 1. Flow diagram of the study cohort

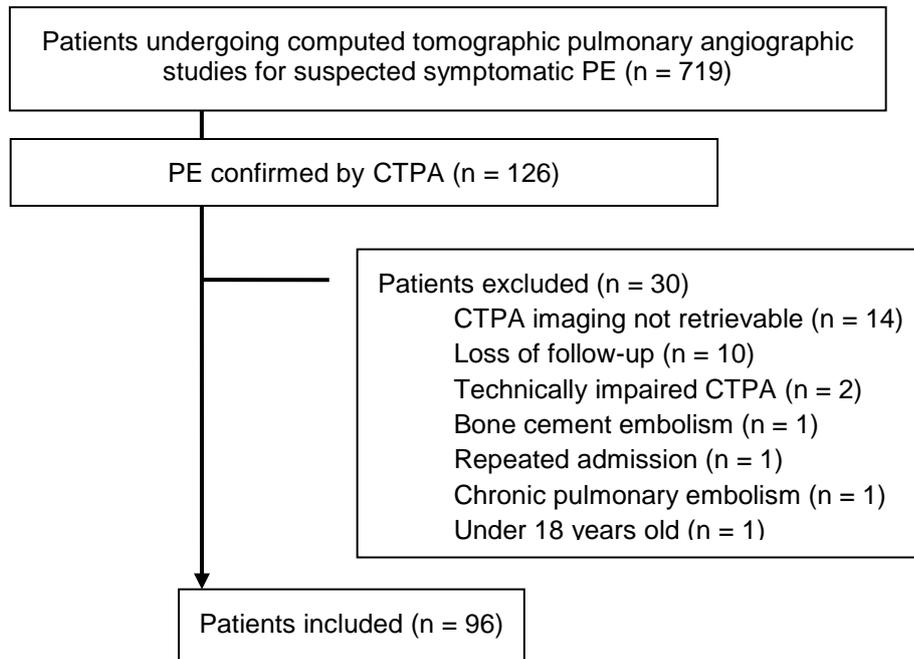


Table 1. Patients' baseline characteristics

	Yes		No		Not reported	
	n	%	n	%	n	%
Demographics						
Age > 40 yr	69	71.9	27	28.1	0	0.0
Male gender	45	46.9	51	53.1	0	0.0
Associated medical conditions						
Heart failure	3	3.1	93	96.9	-	-
Cancer	11	11.5	85	88.5	-	-
Chronic lung disease	7	7.3	89	92.7	-	-
Clinical signs						
Heart rate > 110 bpm	11	11.5	81	84.4	4	4.2
Systolic pressure < 90mmHg	2	2.1	92	95.8	2	2.1
Respiratory rate > 30/min	5	5.2	59	61.5	32	33.3
Temperature < 36°C	0	0.0	13	13.5	83	86.5
Altered mental status§	3	3.1	75	78.1	18	18.8
Oxygen saturation < 90%	9	9.4	53	55.2	34	35.4
Symptoms						
Chest pain	64	66.7	12	12.5	20	20.8
Dyspnea	62	64.6	13	13.5	21	21.9
Hemoptysis	12	12.5	19	19.8	65	67.7
Lower limb edema	13	13.5	15	15.6	68	70.8

“Yes” and “no” indicate the presence and absence of the parameter, respectively. “Not reported” indicates that the parameter was not available.

§ Defined as disorientation, lethargy, stupor or coma.

Table 2. PESI, RV/LV diameter ratio, vascular obstructive index and mortality

Scores	Total (n)	90-days' mortality
PESI		
Class I	49	0
Class II	17	0
Class III	13	1
Class IV	13	4
Class V	4	1
χ^2 p-value		0.000
PESI (Risk Category)		
Low Risk (I or II)	66	0
High Risk (III, IV or V)	30	6
χ^2 p-value		0.000
RV/LV diameter		
<0.9	47	2
\geq 0.9	49	4
χ^2 p-value		0.429
Vascular Obstruction Index		
<40%	81	5
\geq 40%	12	1
χ^2 p-value		0.817

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; RV/LV diameter: Right to left ventricle diameter ratio; Hospital Mortality: Mortality during hospital admission

Table 3. Patients' characteristics of those dying in 90 days after pulmonary embolism

Patient	Survival (days)	Age (yr)	Cause of death	PESI	RV/LV	Vasc. Obs. Index (%)
1	15	86	PE	IV	0.84	5.0
2	17	50	MODS	V	1.90	90.0
3	30	57	PE	IV	1.03	17.5
4	32	81	PE	IV	1.09	37.5
5	51	82	MODS	III	0.67	37.5
6	71	70	Breast cancer	IV	1.83	7.5

PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; RV/LV, Right to left ventricle diameter ratio;

Vasc. Obs. Index, Vascular obstruction index; MODS, Multiple organ dysfunction

syndrome; PE, Pulmonary embolism; yr, year

Disclosure of Conflict of Interest

The authors state that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This work was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; PIBIC)

References

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
2. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363:1295-1305.
3. Dalen J. Pulmonary embolism what we learned since Virchow? *Chest* 2002;122:1440-1456.
4. Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA. Recent trends in clinical Outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States - findings from the Nationwide Inpatient Sample. *Chest* 2009;13:6983-990.
5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Int Med* 1998;158:585-93.
6. Pforte A. Epidemiology, diagnosis, and therapy of pulmonary embolism. *Eur J Med Res* 2004;9:171-9.
7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
8. Aujesky D, Hughes R, Jiménez D. Short-term prognosis of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7:1318-21.
9. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132:24-30.

10. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136:974-82.
11. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25:843-8.
12. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476-81.
13. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
14. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: State of the Art 1. *Radiology* 2004;16:329-37.
15. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H, et al. Suspect acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004;233:806-15.
16. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome--initial experience. *Radiology* 2004;230:831-5.
17. van der Meer RW, Pattynama PMT, van Strijen MJL, van den Berg-Huijsman AA, Hartmann IJC, Putter H, et al. Radiology and pulmonary obstruction index at helical CT : Prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798-803.

18. Ghuyssen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005;60:956-61.
19. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276-80.
20. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmueller F, Solomon SD, Costello P, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2401-4.
21. Stein PD, Beemath A, Matta F, Goodman LR, Weg JG, Hales CA, et al. Enlarged right ventricle without shock in acute pulmonary embolism: prognosis. *Am J Med* 2008;121:34-42.
22. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001 ;176:1415-20.
23. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8:1509-14.
24. Kovacs MJ, Hawel JD, Rekman JF, Lazo-Langner A. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. *J Thromb Haemost* 2010;8:2406-11.
25. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Int Med* 2010;170,1383-9.

- 26 Venetz C, Jimenez D, Mean M, Aujesky D. A comparasion of the original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. *Thomb Haemost* 2011; 106 (3)
27. European Medicines Agency. Refletion paper on expectations for eletronic source documents used in clinical trials. Available at: <http://www.emea.europa.eu>. Acessed at January, 10, 2010
28. Orio VD, Dondelinger RF. Angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 2006;26:23-40.
29. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to probability interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *Chest* 1997;111:1246-48.
- 30 Douma RA, Hofstee HM, Schaefer-Prokop C, van Waesberghe JH, Lely RJ, Kamphuisen PW, et al. Comparision of 4-and 64-slice CT scanning in the diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2010;103:242-6.
- 31 Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-1722.
- 32 Wood KE. Major Pulmonary Embolism : Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
- 33 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250.

ARTIGO 3

Unexpected finding in computed tomographic pulmonary angiography

Authors: Thiago Horta Soares*‡, Wanderval Moreira*, Suely Meireles Rezende‡

Institution:

* Hospital Mater Dei

Rua Goncalves Dias, 2.900, Barro Preto
Belo Horizonte - MG - 30140-093, Brazil.

‡ Departamento de Clínica Médica

Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia
Belo Horizonte - MG - 30130-100, Brazil.

Corresponding author

Suely Meireles Rezende

Departamento de Clínica Médica

Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Minas Gerais

Avenida Alfredo Balena, 190 - 2o andar - sala 243

Belo Horizonte - MG - 30130-100

E-mail: srezende@medicina.ufmg.br

Fone/FAX: +55 31 34099746/45

A 78-year-old woman was admitted to the hospital with nausea and abdominal pain. She had a past history of lumbar fracture secondary to corticosteroid use and underwent an uneventful vertebroplasty at L1-L2 three months before admission. Laboratory tests and an abdominal computerized tomography showed acute pancreatitis.

Three days later, she complained of dyspnea and had a transient thoracic pain. No hemodynamic instability was detected. A thorax computed angiogram was performed which showed dense intravascular images located inside the arteries for the right superior, inferior and middle lobes, suggestive of pulmonary cement emboli (PCE). Respiratory symptoms disappeared and no relation was found between PCE and actual symptoms. The patient was submitted to a cholecystectomy and recovered well.

PCE is a possible systemic complication associated with vertebroplasty or kyphoplasty.¹ The reported prevalence (4.6% to 23%) may be an underestimation as screening for PCE is not routinely undertaken.²⁻³ Cement emboli may reach the pulmonary circulation through the perivertebral venous system, the azygos and cava veins.¹ Clinical presentation varies from asymptomatic picture to sudden death.¹⁻³ Management of PCE is not well established. No treatment is indicated in asymptomatic patients, but surgical removal, heparinization or anticoagulation with vitamin K antagonists may be considered.⁴

It is suggested that PCE may be prevented by appropriate patient selection for surgery, improved surgical techniques and good image screening by fluoroscopy during the procedure.¹⁻⁴

References

1. Lee IJ, Choi AL, Yie MI, et al. CT evaluation of local leakage of bone cement after percutaneous kyphoplasty and vertebroplasty. *Acta Radiol* 2010; 6:649-654.
2. Kim YJ, Lee JW, Park KW, et al. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: incidence, characteristics, and risk factors. *Radiology* 2009; 251:250-259.
3. Chen HL, Wong CS, Ho ST, et al. A lethal pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty. *Anesth Analg* 2002; 95:1060-1062.
4. Krueger A, Bliemel C, Zettl R, et al. Management of pulmonary cement after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. *Eur Spin J* 2009; 18:1257-1265.



APÊNDICE

Apêndice 1 – FICHA DE AVALIACAO TOMOGRÁFICA DE EMBOLIA PULMONAR

PACIENTE: _____

INICIAIS: _____ DATA: _____

NÚMERO DO ATENDIMENTO: _____

TELEFONE DE CONTATO: _____

DATA DE NASCIMENTO __/__/__

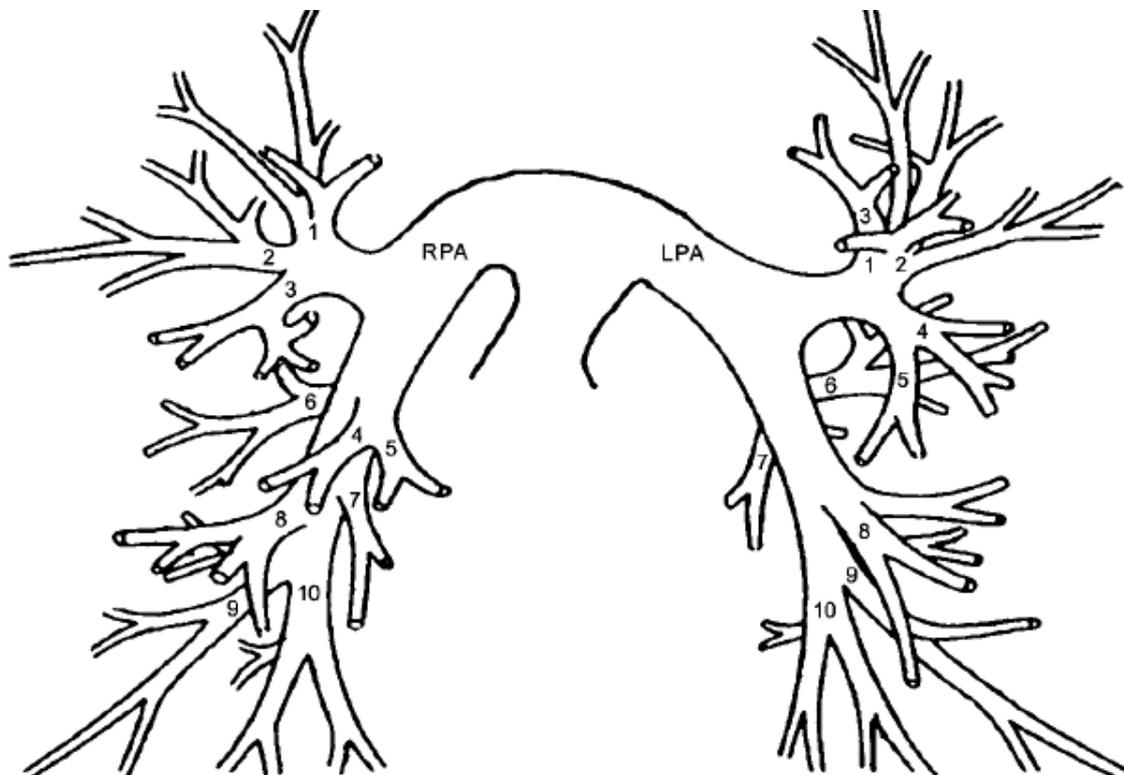
LOCALIZAÇÃO/INTERNAÇÃO: _____

MÉDICO ASSISTENTE: _____

DATA DE INTERNAÇÃO: __/__/__

DATA DE ALTA: __/__/__

RADIOLOGISTA: _____



O Índice de Qanadli é calculado através do produto de vasos obstruídos (N) e o grau de obstrução (D). A presença de obstrução em artéria segmentar é definida por **um ponto**, êmbolos em artérias proximais são contados como **o número de artérias segmentares que se originam distalmente**. A quantificação de perfusão distal é feita através do **valor 0** se não há obstrução, o **valor 1** para obstruções parciais e o **valor 2** para obstruções totais. Para cada trombo é feito o cálculo do produto $N \times D$, sendo o escore máximo de obstrução para cada paciente 40, 20 em cada pulmão.

$$\text{ÍNDICE DE QANADLI: } \frac{\text{Pontos obtidos}}{40} \times 100 \Rightarrow$$

- O cálculo da relação entre ventrículo direito e ventrículo esquerdo será feita através da medida máxima entre o endocárdio ventricular de cada câmara e o septo interventricular, perpendicular ao eixo transversal.

Medida Ventrículo Direito: _____

Medida Ventrículo Esquerdo: _____

Relação tomográfica VD/VE: _____

Apêndice 2 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DE EMBOLIA PULMONAR

PACIENTE: _____ INICIAIS: _____ DATA: _____

NÚMERO DO ATENDIMENTO: _____

TELEFONE DE CONTATO: _____

DATA DE NASCIMENTO __/__/__

LOCALIZAÇÃO/INTERNAÇÃO: _____

MÉDICO ASSISTENTE: _____

DATA DE NASCIMENTO __/__/__

DATA DE INÍCIO DOS SINTOMAS : __/__/__

DATA DE INTERNAÇÃO: __/__/__

DATA DE ALTA: __/__/__

Índice de Gravidade de Embolia Pulmonar

DADOS DEMOGRÁFICOS		
Idade em anos	+Idade	
Sexo Masculino	+10	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
COMORBIDADES		
Neoplasia prévia ou em atividade	+30	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> DESONHECIDO
Insuficiência Cardíaca Congestiva	+10	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> DESONHECIDO
Doença Pulmonar Crônica	+10	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> DESONHECIDO
DADOS CLÍNICOS		VALOR
Freqüência cardíaca maior de 110 batimentos/min	+20	____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> DESONHECIDO
Pressão Sistólica Menor do que 100mmHg	+30	____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> DESONHECIDO
Freqüência respiratória maior de 30/min	+20	____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> DESONHECIDO
Temperatura axilar menor do que 36°C	+20	____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> DESONHECIDO
Alteração do nível de consciência [§]	+60	____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> DESONHECIDO
Saturação de oxigênio menor do que 90% ^Y	+20	____ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> DESONHECIDO

§Letargia, estupor ou coma

YCom ou sem oxigênio suplementar

Escore de Gravidade

Classe I: 65 pontos ou menos Classe II: 66 a 85 pontos Classe III: 86 a 105 pontos Classe IV: 106 a 125 pontos Classe III: 126 pontos ou mais

Apêndice 2 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DE EMBOLIA PULMONAR

PACIENTE: _____

INICIAIS: _____ DATA: _____

NÚMERO DO ATENDIMENTO: _____

TELEFONE DE CONTATO: _____

DATA DE NASCIMENTO __/__/__

LOCALIZAÇÃO/INTERNAÇÃO: _____

MÉDICO ASSISTENTE: _____

DATA DE INTERNAÇÃO: __/__/__

DATA DE ALTA: __/__/__

- Dímero D: _____
- Ressuscitação cardiopulmonar SIM NÃO
- Ventilação mecânica SIM NÃO

Se positivo, quantos dias? _____

- Drogas Vasopressoras SIM NÃO

Se positivo, quais? _____

Quantos dias? _____

- Trombólise SIM NÃO

Se positivo, qual medicação? _____

Quando? __/__/__

- Mortalidade intra-hospitalar SIM NÃO CAUSA _____
- Óbito em 30 dias SIM NÃO CAUSA _____
- Óbito em 60 dias SIM NÃO CAUSA _____
- Óbito em 90 dias SIM NÃO CAUSA _____

SINTOMAS

- 1) Dor torácica SIM NÃO DADO INDISPONÍVEL
- 2) Dispnéia SIM NÃO DADO INDISPONÍVEL
- 3) Hemoptíase SIM NÃO DADO INDISPONÍVEL
- 4) Edema unilateral perna SIM NÃO DADO INDISPONÍVEL

5)

6) Outros: _____

7) Observações:

RESPONSÁVEL COLETA

DADOS: _____

Apêndice 3 – ENTREVISTA TELEFÔNICA

FICHA DE ENTREVISTA TELEFONICA

PACIENTE: _____

INICIAIS: _____ DATA: _____

NÚMERO DO ATENDIMENTO: _____

TELEFONE DE CONTATO: _____

DATA DE NASCIMENTO __/__/__

LOCALIZAÇÃO/INTERNAÇÃO: _____

MÉDICO ASSISTENTE: _____

DATA DE INTERNAÇÃO __/__/__

DATA DE ALTA __/__/__

ENTREVISTA TELEFÔNICA

Bom dia/Boa tarde! Eu gostaria de falar com o Sr(a) (nome do paciente)

Quem fala é (identificação)

Bom dia/Boa tarde "o meu nome é XXX, sou pesquisadora da Universidade Federal de Minas Gerais. Estamos lhe telefonando a propósito da realização de um estudo no Hospital Mater Dei, que esta avaliando a relação entre a embolia pulmonar e suas complicações. Consta em nossos registros que o Sr (a) XXXX sofreu embolia no anos de YYYY. Assim, gostaríamos de fazer algumas perguntas ao Senhor (a) relacionadas a este assunto. Seria possível? Esta entrevista não levará mais do que 5 minutos de 5 minutos Sua colaboração é muito importante e é garantido o sigilo de identidade. Caso o Sr(a) não possa participar, esclarecemos que isto não lhe trará prejuízo em seus atendimentos futuros."

CASO NÃO SEJA O PACIENTE QUE ATENDE QUEM FOR RESPONDER A ENTREVISTA PERGUNTAR:

P1- Qual a relação do entrevistado com o paciente: (2) O próprio paciente (3) Cônjuge (4) Filho (5) Neto (6) Outro

P2- Se outro, qual relação? _____

CASO NÃO SEJA O PACIENTE QUEM FOR RESPONDER A ENTREVISTA PERGUNTAR:

P3- Paciente está vivo? (0) Sim (1) Não

SE PACIENTE NÃO VIVO:

P4- Qual a data do óbito: __/__/__

P4- A causa do óbito, se souber: _____

P5- Após alta hospitalar o paciente apresentou algum problema de saúde? (0) Sim (1) Não

Quais: _____

SE RESPONDEU "NÃO" ENCERRAR A ENTREVISTA

P6- Necessitou de novas internações? (0) Sim (1) Não

SE RESPONDEU "NÃO" ENCERRAR A ENTREVISTA

Por volta de __/__/__

CASO TENHA NECESSITADO DE NOVAS INTERNAÇÕES PERGUNTAR:

P7- Qual motivo: _____

P8- Necessitou de internação em CTI? (0) Sim (1) Não

AGRADEÇA E ENCERRE A ENTREVISTA FORNECENDO O TELEFONE DOS PESQUISADORES, DO COMITE DE ÉTICA DO HOSPITAL MATER DEI E DO COMITE DE ÉTICA DA UFMG PARA ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS.

Observações:

Quaisquer dúvidas relacionadas aos seus direitos como participante da pesquisa, favor entrar em contato com o pesquisador responsável ou os Comitês de Ética do Hospital Mater Dei e da Universidade Federal de Minas Gerais:

Thiago Horta Soares - CRMMG 40.718 - Telefone de contato: 31-91678869

Comitê de Ética do Hospital Mater Dei: Av. Barbacena, nº1057 – CEP 30190-131 – Telefone: (31)3339-9563/3339-9571 – BH/MG.

Comitê de Ética UFMG: Unidade Administrativa II (prédio da FUNDEP), 2º andar, sala 2005 - CEP 31270-901 - Telefone: (31)34094592 - BH/MG.

ANEXOS