MARCELA PRETO ZAMPERLINI

**Estudo comparativo sobre acurácia do ultrassom e radiografia
de tórax para diagnóstico de síndrome torácica aguda em
crianças com anemia falciforme**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Schvartsman

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Zamperlini, Marcela Preto

Estudo comparativo sobre acurácia do ultrassom e
radiografia de tórax para diagnóstico de síndrome
torácica aguda em crianças com doença falciforme /
Marcela Preto Zamperlini. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Claudio Schvartsman.

Descritores: 1.Anemia falciforme
2.Pulmão/diagnóstico por imagem 3.Síndrome torácica
aguda 4.Ultrassonografia/métodos 5.Pneumonia

USP/FM/DBD-003/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha família de origem, minha mãe Marilda, meu pai Narciso e meu irmão Rafael. Por me inspirarem, me fazerem acreditar e pelo apoio incondicional e torcida em cada etapa da minha trajetória.

À família da qual hoje faço parte com muito orgulho, meu marido Gabriele e meus filhos Francisco e Joaquim. Que vocês sempre encontrem força, apoio e bons guias para concretizar os projetos que desejarem. Hoje vocês são tudo isso para mim.

A todas as mulheres que se dedicam exclusivamente às suas famílias, e por tal carreira não recebem títulos. Em especial minha mãe que hoje me acompanha à distância. Minha capacidade de chegar até aqui é fruto do nobre trabalho que ela escolheu realizar.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cláudio Schvartsman por ser meu orientador. Agradeço por todas as contribuições e forma tranquila e objetiva de condução desse processo.

À Dra. Sylvia Costa Lima Farhat pelas contribuições na concepção e execução do trabalho.

À equipe médica e multiprofissional do Pronto Socorro do Instituto da Criança (SCUT). Em especial:

Eliana Giorno, Danielle Nemer e Fernanda Sá por abraçarem o projeto e tornarem possível a coleta de dados com tanta dedicação e cuidado.

Todos da equipe que colaboraram com coberturas durante os períodos em que precisei me ausentar para dedicação a este trabalho.

Cada um que se lembrou de incluir pacientes no estudo durante os sempre movimentados plantões: muito obrigada!

Aos pacientes e suas famílias, com os quais de fato aprendemos sobre medicina, mas que sobretudo nos dão grandes lições de superação, resiliência e capacidade humana de adaptação.

Aos professores com quem aprendi essa valiosa profissão, na Pontifícia Universidade Católica de Campinas, e todos os amigos da turma XXXI que tornaram essa jornada ainda mais especial.

Aos professores e colegas da residência de pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À equipe de emergência pediátrica e de ultrassom point-of-care do The Hospital for Sick Children (SickKids), em Toronto, pela oportunidade de vivenciar um treinamento de excelência nessas áreas que foi transformador.

À equipe da Hematologia do Instituto da Criança.

À toda minha equipe de apoio, familiares e funcionárias, que ajudaram nos cuidados com a casa e as crianças nos períodos que precisei dedicar maior atenção a esse projeto.

Ao Nivaldo, Rosângela e Mônica, obrigada pela pronta disponibilidade em cuidar da formatação e impressão da tese.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....	11
3. OBJETIVO.....	13
4. MÉTODOS.....	15
5. ÉTICA.....	22
6. RESULTADOS.....	24
7. DISCUSSÃO.....	29
8. LIMITAÇÕES.....	34
9. CONCLUSÕES.....	37
10. ANEXO.....	39
11. REFERÊNCIAS.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS=	Acute Chest Syndrome
DF=	Doença falciforme
IC=	Intervalo de confiança
IQR=	Intervalo interquartil
LUS=	Lung ultrasound
MEP=	Médico emergencista pediátrico
Neg=	Negativo
NHLBI=	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
OMS=	Organização Mundial de Saúde
Pos=	Positivo
RXT=	Raio-X de tórax
STA=	Síndrome torácica aguda
TC=	Tomografia computadorizada
Temp=	Temperatura
US=	Ultrassom
VPN=	Valor Preditivo Negativo
VPP=	Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil...	3
Figura 2- Fisiopatologia da doença falciforme.....	5
Figura 3- Fisiopatologia da STA.....	6
Figura 4- Técnica do US de pulmão.....	18
Figura 5- Achados ultrassonográficos.....	19
Figura 6- Fluxograma do Estudo.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características clínicas e demográficas (STA = Síndrome torácica aguda).....	25
Tabela 2- Estatística US de pulmão para diagnóstico de STA utilizando RXT como referência com 95% ICs.....	27
Tabela 3- Comparação com diagnóstico clínico final como referência.....	28

Resumo

Zamperlini MP. *Estudo comparativo sobre acurácia do ultrassom e radiografia de tórax para diagnóstico de síndrome torácica aguda em crianças com anemia falciforme* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Objetivo: Investigar a acurácia diagnóstica do ultrassom (US) point-of-care de pulmão, realizado por emergencistas pediátricos treinados, para diagnóstico de Síndrome Torácica Aguda (STA) em crianças com anemia falciforme. **Métodos:** Este foi um estudo observacional prospectivo, realizado na unidade de pronto-atendimento de um hospital infantil urbano de cuidados terciários. Pacientes pediátricos com antecedente de anemia falciforme eram incluídos se fossem realizar raio-x de tórax (RXT) por suspeita de STA. O US point-of-care de pulmão foi realizado por médicos emergencistas pediátricos treinados e interpretado como positivo ou negativo para consolidação. O padrão de referência foi a interpretação do RXT pelo médico emergencista como positivo ou negativo para consolidação. Uma análise secundária foi realizada utilizando-se o diagnóstico final na alta como referência. **Resultados:** Quatro médicos emergencistas realizaram os estudos de US de pulmão. 79 pacientes foram incluídos. A média de idade foi de 8 anos (intervalo de 1 a 17 anos). Quatorze pacientes (18%) receberam diagnóstico de STA com base em um novo infiltrado no RXT e 30 pacientes tiveram um diagnóstico final de STA na alta. Comparando com a interpretação do RXT como referência, o US de pulmão, apresentou sensibilidade de 100% (95%IC 77% a 100%), especificidade de 68% (95%IC 56% a 79%), valor preditivo positivo de 40% (95%IC 24% a 56%) e valor preditivo negativo de 100% (95%IC 92% a 100%) para o diagnóstico de STA. A acurácia do US foi de 73% (95%IC 62% a 83%). Ao usar o diagnóstico na alta como desfecho, o US de pulmão teve uma sensibilidade significativamente maior (97% vs. 47% $p < 0,0001$) e menor especificidade (88% vs. 100% $p = 0,031$) em comparação ao RXT. O US de pulmão também apresentou valores preditivos positivos mais baixos (83% vs. 100%, $p = 0,009$) e negativos mais altos (98% vs. 75%, $p < 0,0001$) do que o RXT. A acurácia geral do US também foi significativamente maior que o RXT (91% vs. 80%, $p < 0,0001$). **Conclusão:** Os resultados do estudo sugerem que o US de pulmão pode ter um papel como modalidade de imagem de primeira linha em pacientes pediátricos falciformes com suspeita de STA.

Descritores: ultrassom de pulmão, anemia falciforme, doença falciforme, síndrome torácica aguda, ultrassom point-of-care, pneumonia

Abstract

Zamperlini MP. *Is point-of-care lung ultrasound an alternative to chest-xray for diagnosing acute chest syndrome in pediatric sickle cell patients? A prospective study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Objective: We investigate the performance characteristics of point-of-care lung ultrasound (LUS) by pediatric emergency physicians sonographers in the diagnosis of Acute Chest Syndrome (ACS) in sickle cell children. **Methods:** This was a prospective, observational study conducted in a pediatric ED of an urban tertiary care children's hospital. Sickle cell pediatric patients were enrolled if they were to undergo chest x-ray (CXR) for suspected ACS. Point-of-Care LUS by trained pediatric emergency physicians was performed and interpreted as either positive or negative for consolidation. The primary "gold standard" was the emergency physician interpretation of the CXR. A secondary analysis was performed using diagnosis at discharge as the endpoint diagnosis. **Results:** Four pediatric emergency physicians performed the LUS studies. 79 patients were enrolled. The median age was 8 years (range 1 to 17 years). Fourteen patients (18%) received a diagnosis of ACS based on a new infiltrate on CXR in the ED and 30 patients had a final diagnosis of ACS at discharge. Comparing to the CXR interpretation as gold standard, Point-of-Care LUS had a sensitivity of 100% (95% CI 77% to 100%), specificity of 68% (95% CI 56% to 79%), positive predictive value of 40% (95% CI 24% to 56%), and negative predictive value of 100% (95% CI 92% to 100%) for the diagnosis of ACS. Overall LUS accuracy was 73,42% (95% CI 62% to 83%). When using diagnosis at discharge as the endpoint, LUS had a significantly higher sensitivity (97% vs. 47% $p<0,0001$) and lower specificity (88% vs. 100% $p=0,031$) compared to CXR. LUS also had lower positive (83% v. 100%, $p=0,009$) and higher negative (98% v. 75%, $p<0,0001$) predictive values than CXR. The overall POCUS accuracy was also significantly higher than CXR (91% vs. 80%, $p<0,0001$). **Conclusion:** LUS may have a role as first line imaging in sickle cell pediatric patients with suspected ACS.

Descriptors: lung ultrasound, sickle cell disease, acute chest syndrome, point-of-care ultrasound, pneumonia

.

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é o distúrbio hematológico genético mais frequente na população geral, responsável por mais de 305.000 nascimentos no mundo em 2010, com milhões de pessoas acometidas pela doença¹. As maiores frequências de DF são vistas em regiões tropicais, sendo a África Subsaariana o local de maior prevalência em todo mundo². Movimentos populacionais, incluindo o tráfico de escravos, levaram a uma maior distribuição do gene alterado entre os continentes.

No Brasil, o número estimado de pessoas afetadas pela anemia falciforme é de 25.000 a 30.000 indivíduos³, sendo a distribuição territorial bastante heterogênea, dependendo da composição negroide ou caucasoide da região. A frequência do gene alterado pode chegar a 1:650 indivíduos em algumas áreas do nordeste³, conforme demonstrado na figura 1 abaixo.

Adaptado de Cançado et al, Rev Bras Hematol Hemoter, 2007

Figura 1- Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil

A Doença Falciforme (DF) é uma condição autossômica recessiva caracterizada por uma mutação no gene da cadeia beta da hemoglobina: mutação de ponto com substituição de uma valina por um ácido glutâmico no sexto códon do gene da cadeia beta de hemoglobina - (Glu6Val, β^s). Esta mutação gera uma hemoglobina denominada hemoglobina S (HbS), responsável pela polimerização do tetrâmero de hemoglobina em situações de desoxigenação. Essa polimerização deforma a hemácia fazendo-a adquirir o formato característico de foice, fato que deu nome à doença⁴.

O termo DF engloba diferentes genótipos associados à presença de pelo menos um alelo responsável pela HbS. A forma mais grave de apresentação

da doença é a homozigota (Anemia Falciforme - HbSS). Outras formas da Doença Falciforme incluem condições heterozigotas como as associações da hemoglobina S (HbS) com a hemoglobina C (HbSC), entre HbS e β -talassemia (HbS/ β^0 ou HbS/ β^+) e com outras variantes da globina-beta como HbSD ou HbSO_{arab}.

Conforme demonstrado na figura 2, a doença Falciforme é uma condição sistêmica com fisiopatologia bastante complexa. A polimerização intracelular da HbS altera as propriedades físicas do eritrócito, fazendo-o adquirir uma forma alongada e rígida, que tem menor capacidade de deformabilidade. Os eritrócitos falcizados possuem alterações na forma como se movimentam na corrente sanguínea e na expressão de moléculas de adesão, resultando em vaso-oclusão de pequenos vasos e anemia hemolítica^{5,6}, desencadeando um estado inflamatório e de disfunção do endotélio vascular. As complicações sistêmicas agudas e crônicas são resultado da isquemia tecidual recorrente e do estado inflamatório persistente.

Adaptado de Rees et al, Lancet 2010

Figura 2- Fisiopatologia da doença falciforme

O pulmão é um dos principais órgãos alvo de complicações agudas e crônicas em pacientes com DF⁷. A mortalidade atribuída a doenças pulmonares é significativa, com estimativas variando de 21 a 85%^{8,9}. A doença pulmonar crônica nos pacientes com DF se caracteriza por anormalidades tanto parenquimatosas quanto vasculares, incluindo medidas de função pulmonar alteradas, hipertensão pulmonar, fibrose intersticial difusa e *cor pulmonale* com sobrecarga de ventrículo direito¹⁰⁻¹². Dentre as complicações agudas, a síndrome torácica aguda (STA), uma entidade descrita exclusivamente em

pacientes com DF, ocupa um importante papel¹³.

A STA é uma complicação da DF caracterizada por início agudo de febre e/ou sintomas respiratórios, acompanhados por um novo infiltrado pulmonar no raio-x de tórax (RXT)¹⁴.

Como detalhado na figura 3, a fisiopatologia da STA é complexa e envolve uma combinação de infecção, embolia gordurosa e vaso-oclusão¹⁵.

Adaptado de Rees et al, Lancet 2010

Figura 3- Fisiopatologia da STA

Infecção ou qualquer outro estímulo inflamatório causa hipóxia pulmonar e aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial. Isso precipita a polimerização da HbS e vaso-oclusão, causando ainda mais hipóxia e inflamação, criando um ciclo constante.

Vaso-oclusão causa a liberação de hemoglobina livre no plasma, o que, por sua vez, reduz disponibilidade de óxido nítrico, alterando ainda mais a expressão das moléculas de adesão.

Infartos ósseos e vaso-oclusão podem causar embolia gordurosa, prejudicando a circulação pulmonar. Na figura 3, a foto da microscopia mostra macrófagos pulmonares com inclusão lipídica, que são características de embolia gordurosa e estão presentes na STA.

A concentração de fosfolipase A2 secretora, que usualmente se eleva em resposta a inflamação, está sabidamente aumentada na STA, aumentando também a expressão de moléculas de adesão na vasculatura pulmonar, piorando a vaso-oclusão. Esse processo misto leva a um espectro de manifestações clínicas que pode variar de doença respiratória leve a síndrome do desconforto respiratório agudo.

Essa entidade ocorre em uma incidência que varia de 4 a 25 episódios/100 pacientes-ano, conforme idade e genótipo. É a segunda maior causa de hospitalização em crianças e adultos com DF, perdendo somente para as crises álgicas, e é a causa mais comum de óbito nessa população¹⁶.

Os pacientes podem apresentar STA como manifestação inicial ou desenvolvê-la como complicação durante a hospitalização por crises vaso-oclusivas agudas. A STA está associada a hospitalização prolongada, aumento do risco de insuficiência respiratória e potencial para desenvolvimento de

doença pulmonar crônica.

Embora os critérios diagnósticos para a STA sejam bem definidos na literatura, na prática, muitas vezes é difícil confirmá-lo.

Um estudo prévio, realizado por Morris et al, demonstrou que a sensibilidade geral do médico para predizer a STA baseado isoladamente em dados da história e de exame físico foi de apenas 39% (IC 19,1% a 58,9%), e a precisão do diagnóstico não melhorou significativamente conforme maior tempo de experiência do profissional¹⁷.

Além disso, identificar as anormalidades características da imagem pulmonar na STA também pode ser desafiador. Primeiro porque a definição da imagem positiva varia na literatura, podendo ser mais ou menos restrita, incluindo: “opacidade pulmonar nova”¹⁸, “doença pulmonar aguda envolvendo pelo menos um segmento pulmonar completo”¹⁹, ou “nova opacidade pulmonar envolvendo pelo menos um segmento pulmonar completo que seja consistente com a presença de consolidação alveolar, mas excluindo atelectasia”²⁰. Segundo porque a variação na interpretação intra e entre observadores para o RXT é um problema bem reconhecido em múltiplos cenários clínicos²¹⁻²³. E por último, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 60% da população mundial não tem acesso a RXT, tomografia computadorizada ou outras modalidades de imagem em seus centros de saúde locais²⁴.

A necessidade da presença de um novo infiltrado pulmonar no RXT para confirmar a STA também impõe que crianças com DF sejam expostas repetidamente à radiação ionizante. Um estudo retrospectivo, publicado recentemente, mostrou que uma criança típica com DF terá realizado mais de 25 exames radiográficos aos 18 anos de idade e 5% delas terá feito mais de

100 exames²⁵. Esses dados enfatizam que as crianças com DF devem ser consideradas uma população de alto risco para exposição excessiva à radiação diagnóstica.

Nesse contexto surge nas últimas duas décadas o ultrassom (US) *point-of-care* como uma modalidade indispensável de imagem para avaliação do paciente crítico. Conceitualmente, essa ferramenta é utilizada como extensão do exame físico, pelo mesmo médico que presta atendimento ao paciente e no local onde o paciente está sendo atendido, sem necessidade de transporte ou deslocamento para outro setor. Diferente do exame ultrassonográfico tradicionalmente realizado pelo radiologista, e sem o objetivo de substituir o mesmo, o exame de US *point-of-care* é focado em responder um questionamento clínico específico, usualmente de resposta binária: sim ou não. O médico clínico ou cirurgião treinado realiza tanto a aquisição da imagem quanto sua interpretação e usa essas informações para tomada de decisão imediata, à beira-leito²⁶.

Uma ampla gama de modalidades de US *point-of-care* trouxeram melhorias para os cuidados de emergência, desde aumento da segurança em procedimentos guiados até melhoria na acurácia diagnóstica, tempo de atendimento e redução de custos²⁷⁻³⁰.

Dada a sua aplicabilidade, o ensino do ultrassom se espalhou por todos os níveis da educação médica, sendo integrado desde a faculdade até a residência em diversas universidades na América do Norte, Europa e inclusive Brasil³¹.

O Colégio Americano de Médicos Emergencistas (ACEP – *American College of Emergency Physicians*) publicou desde 2001, com revisões em 2008

e 2016, um documento que regulamenta o escopo do US point-of-care, assim como deixa clara a obrigatoriedade de treinamento para essa modalidade nas residências de emergência. Nesse mesmo documento, o formato de treinamento é sugerido com número de exames a serem realizados em cada modalidade para aquisição dessa competência pelos residentes³².

Dentre as modalidades de US *point-of-care*, o US de pulmão tem sido cada vez mais utilizado à beira do leito para avaliar doenças pulmonares em pacientes críticos. Ele é uma ferramenta não invasiva e livre de irradiação, capaz de detectar com precisão entidades patológicas pulmonares e pleurais³³⁻³⁵.

No cenário nacional, as primeiras publicações que discorrem sobre o uso do US de pulmão para diagnóstico de afecções pulmonares não cardíacas são da década de 80^{36,37}. Elas enfatizam a utilidade, naquele momento, para patologias pleurais e já mencionam a aplicabilidade do uso para emergencistas e intensivistas.

2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

À medida que o uso do US de pulmão se expande, é necessário validar sua eficácia em comparação com os padrões de diagnóstico vigentes para as diversas doenças.

A acurácia do US de pulmão para o diagnóstico de pneumonia é bem reconhecida, com resultados positivos tanto em adultos quanto em crianças³⁸⁻⁴⁵, mas pouco se sabe sobre seu desempenho no diagnóstico de consolidações em pacientes falciformes com suspeita de STA.

Dada a ausência de dados na literatura fez-se necessário um estudo científico para validação do US de pulmão como método diagnóstico para STA e então incorporação do seu uso na prática clínica com segurança.

Nós formulamos a hipótese de que a utilização do US de pulmão, considerando-se os mesmos critérios ultrassonográficos de consolidação pulmonar em pneumonias, detectaria com acurácia consolidações pulmonares compatíveis com STA, sendo uma alternativa para diagnóstico desta entidade em pacientes com DF.

3. OBJETIVO

Determinar a sensibilidade e especificidade do US de pulmão para o diagnóstico de consolidação pulmonar em pacientes com DF e suspeita de STA.

4. MÉTODOS

Desenho do Estudo e Participantes

Foi realizado um estudo de coorte observacional prospectivo em um pronto-socorro acadêmico pediátrico, com um censo anual de 15.000 atendimentos. Os pacientes foram incluídos de maio de 2016 a outubro de 2018 utilizando uma amostra por conveniência, com o recrutamento determinado pela disponibilidade do médico emergencista pediátrico (MEP) treinado para realização do US. Todos os pacientes com DF (incluindo hemoglobina SS, SC, talassemia S-beta e SD) com suspeita de STA eram notificados ao MEP do estudo. Os pacientes incluídos tinham entre 1 mês e 18 anos de idade.

De acordo com diretrizes internacionais, a suspeita de STA pela equipe médica responsável pelo cuidado dos pacientes, foi baseada na presença de febre (temperatura $\geq 38,0^{\circ}$ C ou $100,4^{\circ}$ F) e/ou qualquer um dos seguintes sinais e sintomas respiratórios: taquipnéia, dispnéia, hipóxia, tosse e dor torácica^{7,20}. Todos os pacientes receberam tratamento padrão de acordo com o protocolo institucional para STA, que se baseia nas diretrizes do *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* de 2014¹⁶.

Antes da obtenção do RXT ou no máximo 6 horas depois, em todos os pacientes era realizado o US de pulmão por um MEP treinado, não responsável pelo cuidado do paciente e cego ao resultado do RXT, caso esse tivesse sido feito anteriormente. O MEP que realizava o US para o estudo estava ciente das informações clínicas e dos achados do exame físico dos pacientes.

Os pacientes foram excluídos se um diagnóstico de STA houvesse sido feito nas 6 semanas anteriores à nova suspeita, pois os achados de imagem

residual ainda poderiam estar presentes⁴⁶. Os pacientes foram elegíveis para participar deste estudo mais de uma vez para episódios suspeitos de STA com intervalos maiores que 6 semanas.

Métodos de Ultrassom

Todos os MEP participantes do estudo tiveram treinamento prévio em US de pulmão, que incluiu uma aula com duração de 1 hora, 20 exames supervisionados e teste pós-treinamento. Um deles possuía grande experiência em US de pulmão antes do início do estudo, com mais de 200 exames realizados.

Antes de realizar o US de pulmão, o MEP do estudo preencheu um formulário de coleta de dados clínicos que registrava pontos-chave da história e dos achados do exame físico (Anexo 1, pg. 40).

O US de pulmão foi realizado utilizando a técnica de varredura de 6 linhas no tórax, semelhante à descrita por *Copetti e Cataross*⁴⁷, com um aparelho Logic E (GE Healthcare) usando uma sonda curvilínea de 3 a 5 MHz ou uma sonda linear de 12 MHz, dependendo do tipo físico do paciente.

Cada pulmão foi dividido em 6 linhas (hemi-claviculares, hemi-escapulares e hemi-axilares direita e esquerda) e todas as regiões superiores e inferiores de cada linha (totalizando 12 regiões pulmonares) foram examinadas com o paciente na posição supina ou sentada. O transdutor foi posicionado na orientação sagital e as orientações transversais foram utilizadas apenas nos locais onde houvesse suspeita de achados anormais, para uma avaliação mais detalhada (figura 4).

Figura 4- Técnica do US de pulmão

Clipes e imagens foram gravados para posterior processo de avaliação de qualidade.

Para cada paciente, o MEP do estudo interpretou seus achados como “positivos” ou “negativos” para consolidação pulmonar, que foi definida como: uma lesão subpleural hipoeecogênica ou hepatizada, maior que 1 cm, com desaparecimento da pleura e presença de broncogramas com ar ou fluido em seu interior (figura 5). Os broncogramas aéreos ultrassonográficos são elementos lineares hipereecogênicos que representam o ar no interior dos bronquíolos que aparecem no pulmão consolidado hipoeecóico⁴⁸. Outros

achados ultrassonográficos (figura 5) e suas localizações foram registrados, incluindo: presença ou ausência de deslizamento pleural (movimento rítmico regular sincronizado com a respiração que ocorre entre a pleura parietal e visceral), linhas A (artefatos de reverberação da linha pleural observados nos pulmões aerados), linhas B (linhas verticais hiperecogênicas que se originam da linha da pleura, progridem até a parte inferior da tela e sugerem edema intersticial), linhas B confluentes (mais de 3 linhas B por espaço intercostal), consolidações subpleurais (menores que 1 cm), derrame pleural (espaço anecóico entre a pleura parietal e visceral) e o *Lung-point*: ponto em que a ausência de deslizamento pulmonar transita para uma área de deslizamento quando o pneumotórax está presente³³.

Figura 5 - Achados ultrassonográficos

A = Linhas A, B = Linhas B, C = Consolidação, D = * derrame pleural, setas = diafragma

O padrão de referência primário foi a interpretação do MEP responsável pelo cuidado dos pacientes acerca do resultado do RXT, relatado como positivo ou negativo para presença de novo infiltrado pulmonar, determinando ou não o diagnóstico de STA no momento da avaliação inicial. Uma análise secundária foi realizada utilizando o diagnóstico na alta como referência.

Um médico intensivista pediátrico, com ampla experiência em US de pulmão, fez a revisão de todas as imagens armazenadas para fornecer uma medida de concordância. Este revisor ficou cego quanto aos achados clínicos dos pacientes, à interpretação do US pelo MEP do estudo e à imagem radiográfica.

Análise de Dados e Cálculo do Tamanho da Amostra

Os dados foram analisados usando o SPSS Statistics (versão 18.0.0, IBM) e foram descritos usando sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, e intervalos de confiança de 95% (ICs). Análises estatísticas descritivas foram usadas para dados categóricos. Foram utilizadas médias para dados distribuídos normalmente e medianas para dados não distribuídos normalmente. Os valores de Kappa serão utilizados como uma medida de concordância inter observadores.

Com base em metanálise anterior (39) demonstrando sensibilidade do US de pulmão de 96% (IC de 95%: 94% –97%) e especificidade de 93% (IC de 95%: 90% –96%) para diagnosticar pneumonia em crianças, e utilizando o método de Carley et al⁴⁹, estimamos o tamanho da amostra em 60 pacientes para obter um IC 95% estreito (+/- 5%) em torno de uma especificidade

estimada em 92% para diagnóstico ultrassonográfico de consolidação pulmonar .

O estudo foi aprovado pela comissão de ética para análises de projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (CAAE: 55562716.6.0000.0068). Foram explicados aos responsáveis e pacientes os procedimentos que iriam ser realizados e solucionadas possíveis dúvidas a respeito do estudo. Ao final, foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Informado (Anexo 2, página 44) apropriado para a idade a todos os pacientes e a seus pais/representantes legais.

6. RESULTADOS

Foram incluídos um total de 80 episódios suspeitos de STA referentes a 39 pacientes, com idade média de 8 anos (intervalo interquartil [IQR] = 4,5 a 13,5 anos, intervalo = 1 a 17 anos). Um episódio foi excluído por conta de dados incompletos no prontuário. As características dos pacientes estão listadas na tabela 1.

Tabela 1- Características clínicas e demográficas (STA = Síndrome torácica aguda)

Características clínicas e demográficas	Diagnóstico Final		Valor de p
	STA (N=30)	Não STA (N=49)	
Idade (anos), média IQR	8 (4-13)	9 (6-13)	0,332
Sexo, n (%)	23 (77%)	30 (61%)	0,242
Masculino			
História n (%)			
Tosse	25 (83,3%)	28 (57,1%)	0,031
Dor torácica	12 (40%)	12 (24,5%)	0,229
Febre	21 (70%)	25 (51%)	0,154
Achados de exame físico n (%)			
Sibilos	2 (6,7%)	1 (2%)	0,554
Hipoxemia	19 (63,3%)	19 (38,8%)	0,059

O fluxograma do estudo é apresentado na figura 6.

Figura 6- Fluxograma do Estudo

(DF = Doença Falciforme, STA = Síndrome Torácica Aguda, temp = temperatura, RXT = raio-X de tórax, US = Ultrassom, Pos = positivo, Neg = negativo)

O tempo médio para realização do US pulmonar foi de 12 min e todos os pacientes foram capazes de cooperar suficientemente com o exame.

Um total de 4 MEP realizaram os estudos de ultrassom *point-of-care*. O médico 1 incluiu 30 casos; médico 2, 20 casos; médico 3, 19 casos; e o médico 4, 10 casos.

Dos 14 casos que tiveram RXT positivo para um novo infiltrado, havia 14 casos de US de pulmão verdadeiros positivos e nenhum falso negativo. Dos 65 casos que tiveram RXT negativos, 44 foram exames de US verdadeiros negativos e 22 falso-positivos. Portanto, o US apresentou sensibilidade de 100% (IC95% 77% a 100%), especificidade de 68% (IC95% 56% a 79%), valor preditivo positivo de 40% (IC95% 24% a 56%) e valor preditivo negativo de 100% (IC95% 92% a 100%) para o diagnóstico de STA, se comparado ao RXT como referência (tabela 2). A acurácia do US, foi de 73% (IC 95%, 62% a 83%).

Tabela 2- Estatística US de pulmão para diagnóstico de STA utilizando RXT como referência com 95% ICs

Estatística	US de Pulmão (95% IC)
Sensibilidade	100% (77-100)
Especificidade	68% (56-79)
VPP	40% (24-56)
VPN	100% (92-100)
Acurácia	73% (62-83)

US = Ultrassom, VPP = Valor Preditivo Positivo, VPN = Valor Preditivo Negativo

Dos 79 episódios suspeitos de SCA, 30 tiveram STA descrita como diagnóstico final no momento da alta, com base no curso clínico ou em RXT que positivou durante a internação. Utilizando o diagnóstico clínico final como referência, e comparando ambos, US e RXT com esse padrão, o US apresentou sensibilidade significativamente mais alta (97% vs. 47% $p < 0,0001$) e menor especificidade (88% vs. 100% $p = 0,031$) em comparação ao RXT. O US também apresentou valores preditivos positivos mais baixos (83% vs. 100%, $p = 0,009$) e negativos significativamente mais altos que o RXT (98% vs.

75%, $p < 0,0001$) (tabela 3). A acurácia geral do US também foi significativamente maior que o RXT (91% vs. 80%, $p < 0,0001$).

Tabela 3- Comparação com diagnóstico clínico final como referência

Estatística	US (95% CI)	RXT (95% CI)	Valor de p
Sensibilidade	97% (90-100)	47% (29-65)	<0,0001
Especificidade	88% (79-97)	100% (93-100)	0,031
VPP	83% (70-95)	100% (77-100)	0,009
VPN	98% (93-100)	75% (65-86)	<0,0001
Acurácia	91% (83-96)	80% (69-88)	<0,0001

US = Ultrassom, VPP = Valor Preditivo Positivo, VPN = Valor Preditivo Negativo

Em todos os pacientes com US positivo e RXT positivo para STA, a localização da consolidação pulmonar foi a mesma nos dois métodos.

As interpretações do médico intensivista pediátrico revisor das imagens de US tiveram forte concordância com os MEPs do estudo, com valor kappa de 0,65, $p = 0,004$.

O médico 1 do estudo, incluiu 30 (37,5%) suspeitos de episódios de STA e possuía grande experiência anterior em US de pulmão. Ele isoladamente apresentou sensibilidade de 100% (47% -100%) e especificidade de 64% (42% - 82%) usando como referência o RXT.

7. DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo observacional, demonstramos que o US de pulmão pode excluir com precisão as consolidações pulmonares em pacientes pediátricos com DF e, portanto, descartar o diagnóstico de STA na avaliação inicial. Seu alto valor preditivo negativo o torna útil como teste de *screening*, uma vez que a ausência de novo infiltrado no tórax exclui a possibilidade dessa condição no momento da avaliação.

A especificidade mais baixa torna o US de pulmão menos útil para confirmar STA. Uma possível explicação para nossa taxa de falso-positivos é que, embora o RXT tenha sido historicamente considerado o principal critério de diagnóstico para STA, estudos recentes sugeriram que o US de pulmão pode detectar consolidações menores ou mais precocemente que o RXT. Foi demonstrado que o tamanho médio dos nódulos pulmonares solitários, por câncer de pulmão, não visualizados no RXT em adultos, é de 1,6 a 1,8 cm, e possivelmente consolidações do mesmo tamanho podem também não ser detectadas⁵⁰⁻⁵². Em um estudo anterior de Tsung et al, de 200 pacientes pediátricos com suspeita de pneumonia, 13 consolidações pulmonares de 1 cm ou menos foram detectadas pelo US de pulmão e consideradas negativas no RXT⁴⁸. No entanto, o significado clínico das pequenas consolidações detectadas pelo US de pulmão ainda não foi claramente definido⁵³.

Copetti e Cattarossi⁴⁷ observaram que o US de pulmão era mais positivo para consolidação pulmonar do que o RXT em 79 crianças com suspeita de pneumonia atendidas no departamento de emergência. O US de pulmão foi positivo para consolidação pulmonar em 60 de 60 crianças com pneumonia confirmada, enquanto os RXTs foram positivos em 53 de 60 crianças. Sete crianças com achados ultrassonográficos positivos e RXT negativos foram

posteriormente confirmadas como portadoras de pneumonia por tomografia computadorizada (TC) ou por curso clínico associado a exames de seguimento. Além disso, assim como no nosso estudo, nenhuma criança apresentou resultados negativos para o US de pulmão e positivos para o RXT (erros falso-negativos), o que reforça o potencial do US como uma ferramenta de exclusão para consolidação.

Recentemente, Heuvelings et al publicaram um estudo em que foram comparados os achados de US de pulmão com RXT em 159 crianças com suspeita de tuberculose. O US detectou anormalidades mais frequentemente que o RXT e ainda com melhor concordância entre observadores⁵⁴.

Sendo a STA uma condição com alta morbimortalidade e com base em evidências recentes de que o US de pulmão talvez apresente superior acurácia em comparação com RXT em outros cenários clínicos, decidimos fazer uma análise secundária, considerando o diagnóstico na alta como referência. Um artigo de revisão, publicado nos últimos anos sobre manejo de pacientes com DF no departamento de emergência⁵⁵, já propõe uma definição de STA que permite o diagnóstico com base apenas em sinais e/ou sintomas clínicos. Ele recomenda que a STA seja considerada quando uma combinação de pelo menos 2 dos seguintes sinais ou sintomas estiver presente: dor no peito, febre, infiltrado pulmonar, sintomas respiratórios e hipoxemia.

Confrontando ambos, RXT e US com diagnóstico clínico final, o US de pulmão demonstrou sensibilidade significativamente maior com especificidade moderada para o diagnóstico de STA. O fato da especificidade melhorar quando se compara o US com o diagnóstico clínico final, enfatiza que ele pode detectar consolidações mais precoces ou menores que o RXT.

Ao nosso conhecimento, existe apenas um estudo publicado por Daswani et al⁵⁶, que analisou a acurácia do US de pulmão para diagnosticar consolidações em crianças falciformes com suspeita de STA. Nesse estudo, um US de pulmão positivo apresentou sensibilidade de 87% (intervalo de confiança de 95% [IC] = 62% a 96%) e especificidade de 94% (IC de 95% = 88% a 97%) para detectar consolidações pulmonares. Nesse trabalho, foram incluídas apenas crianças falciformes com suspeita de STA e febre concomitante, o que pode ter selecionado pacientes com maior probabilidade pré-teste de doença, justificando uma melhor especificidade. Além disso, a idade média dos pacientes foi de 5,7 anos e em nosso estudo, de 8 anos. Uma população de crianças mais velhas pode incluir mais pacientes com anormalidades pulmonares crônicas¹⁰, comprometendo a especificidade do US de pulmão. O aspecto ultrassonográfico da imagem não permite sua diferenciação entre aguda e crônica, a não ser que exista imagem prévia para comparação.

O estudo acima mencionado também investigou a acurácia do US de pulmão *point-of-care* para consolidações de STA por MEP, mas que, nesse caso, eram cegos para a história clínica do paciente e para as informações do exame físico. Diferentemente desse grupo, em nosso trabalho, todos os MEP que realizaram os estudos de US eram conhecedores das informações clínicas do paciente. Nosso objetivo foi determinar a acurácia do US de pulmão em um cenário real, como se fosse usado na avaliação clínica inicial, como extensão do exame físico.

Sabe-se que a STA é grosseiramente subestimada se considerado apenas história e exame físico¹⁷ e quase metade dos pacientes apresenta

inicialmente uma crise vaso-oclusiva dolorosa e desenvolve essa complicação no hospital¹⁴. Nesse cenário, reforça-se a necessidade de confirmação diagnóstica por imagem radiológica. A portabilidade, baixo custo e facilidade de treinamento em US de pulmão *point-of-care* proporciona que essa seja uma modalidade de imagem que possa estar mais acessível aos pacientes com DF, possibilitando o diagnóstico mais precoce de STA.

Estudos anteriores, realizados em áreas remotas, demonstraram que o US de pulmão pode ser ensinado de maneira eficiente aos médicos e outros profissionais da saúde que prestam atendimento local, porque se baseia em técnicas simples e no reconhecimento de padrões^{24,57,58}.

Em nosso estudo, a sensibilidade e especificidade individual de um dos MEP que apresentava prévia larga experiência em US de pulmão foi semelhante aos valores encontrados para o grupo em geral. E a interpretação dos achados de US pelos MEPs do estudo teve forte concordância com o revisor. Isso reforça que nossos achados podem ser reproduzíveis em cenários reais onde os profissionais que realizam o US possam ter diferentes níveis de treinamento.

Por fim, o tempo para realização do US em nosso estudo foi semelhante ao relatado em estudos anteriores, 2 a 15 minutos para radiologistas e 4 a 10 minutos para médicos não radiologista²⁸.

8. LIMITAÇÕES

Nosso estudo teve algumas limitações. Primeiro, incluiu uma amostra relativamente pequena de pacientes de uma única instituição.

Segundo, foi uma amostra por conveniência, os pacientes eram incluídos apenas quando um MEP treinado em US estava disponível, o que pode ter introduzido um viés de seleção. No entanto, considerando que aproximadamente 130 pacientes com DF são seguidos por nossa clínica de hematologia, esperaríamos aproximadamente 13 casos de STA por ano, com base na incidência publicada pelo Estudo Cooperativo de Doença Falciforme⁵⁹. Os 14 casos positivos em nosso estudo com base na radiografia torácica e os 30 casos positivos com base no diagnóstico de alta no período de 2 anos estão próximos da estimativa e, portanto, os casos perdidos provavelmente não tiveram um impacto significativo em nossos resultados.

Terceiro, usamos vários operadores com experiência variada em ultrassonografia para avaliar a acurácia diagnóstica do US. No entanto, um treinamento mínimo foi assegurado para todos os ultrassonografistas do estudo e a acurácia individual do único MEP participante com mais ampla experiência em US foi semelhante à acurácia geral.

Quarto, o padrão de referência para diagnóstico de STA é difícil de ser definido. O RXT pode não detectar todos os infiltrados, especialmente as consolidações iniciais ou pequenas. O acompanhamento clínico com diagnóstico final, usando registros médicos, pode ser subjetivo. Além disso, realizar RXTs ou tomografias computadorizadas repetidas para confirmar ou descartar STA não é ético nem viável.

Finalmente, como já mencionado, o pulmão é um órgão alvo frequente para complicações a longo prazo nos pacientes com DF. Provavelmente nossa

amostra incluiu crianças com condições pulmonares crônicas, gerando resultados aplicáveis a uma população realista de departamento de emergência. No entanto, sem imagens prévias de US de pulmão para esses pacientes, não conseguiríamos distinguir as alterações agudas das crônicas, o que poderia ter impactado na especificidade do US de pulmão.

9. CONCLUSÕES

1. A alta sensibilidade e o alto valor preditivo negativo para detecção de consolidações em STA encontrados no estudo, fazem do US de pulmão uma excelente ferramenta para descartar com precisão esse diagnóstico;
2. O número relativamente elevado de casos falso-positivos comprometeu de alguma forma a especificidade e o valor preditivo positivo. Porém ambos mostraram melhora quando o US foi comparado com diagnóstico final como desfecho. Um US positivo associado a um quadro clínico sugestivo deve ser tratado como tal ou, em casos clinicamente incertos, observação clínica cuidadosa é mandatória. Maior detalhamento radiológico ou US seriado pode ser uma alternativa nesse cenário.

A incorporação do US na investigação diagnóstica da STA pode potencialmente agilizar os cuidados e reduzir a radiação diagnóstica na população falciforme. Além disso, a capacidade de expandir essa modalidade para áreas remotas com capacidades limitadas de imagem diagnóstica (como RXT) pode promover melhora no cuidado de crianças com DF no mundo todo.

ANEXO 1Ficha para extração de dados

Projeto: **Estudo Comparativo sobre Acurácia do Ultrassom e Radiografia de tórax para Diagnóstico de Síndrome Torácica Aguda em Crianças com Anemia Falciforme**

Etiqueta:

Data da inclusão no estudo: __/__/__

Data de admissão no serviço: __/__/__

Critérios de Inclusão: Paciente com diagnóstico de anemia falciforme e queixa aguda que configura suspeita de síndrome torácica aguda (STA) por:

☐ FEBRE ☐ DOR TORÁCICA ☐ DOR TORACO-LOMBAR ☐ TOSSE ☐ SIBILOS

Descrever local da dor torácica:

☐ HIPOXEMIA (SAT = ____ (aa) SAT BASAL = ____ (aa)

☐ OUTROS (DESCREVA: _____)

Suspeita de STA foi identificada na:

☐ PORTA ☐ RETA ☐ Sala de Emergência

☐ Enfermaria

Há alteração de ausculta respiratória?

☐ Não ☐ Sim (descreva no quadrado ao lado)

Antecedentes

- ☐ Asma ou sibilância recorrente ☐ Exposição à fumaça de tabaco em domicílio
- ☐ STA prévia (se sim quando: _____)
- ☐ Fez fisioterapia respiratória antes da suspeita de STA ☐ Estava internado por outro motivo (qual: _____)
- ☐ Recebeu transfusão nesta internação
- ☐ Realizou procedimento cirúrgico na última semana

Passo a Passo:

1. Aplicar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
2. Aplicar score de desconforto respiratório **RAI** = _____
3. Aplicar score de avaliação da dor (marcar na figura)

4. Ligar aparelho de Ultrassom
5. Apertar a tecla PACIENTE e inserir matrícula e nome da criança
6. Escolher transdutor linear ou curvilíneo a depender do tamanho da criança
7. Usar *Preset* vascular para o linear e FAST para o curvilíneo, fazer ajustes de ganho e profundidade conforme necessário
8. Informar paciente sobre o procedimento que será realizado, acomodar o paciente de forma confortável e com privacidade, cobrir com lençol as partes do tórax que não estão sendo examinadas.
9. Quando tudo estiver pronto comece a cronometrar o tempo
10. Salvar um clip de cada linha analisada (apertar tecla P3 para salvar, total de 6 clips)

Hora de início do exame: ____ : ____ () Sonografista:

Achados	RMCL*	RMAL*	RMSL*	LMCL*	LMAL*	LMSL*
Linhas A						
Linhas B esparsas						
Linhas B coalescentes						
Consolidação Subpleural						
Consolidação Pulmonar						
Derrame Pleural						
Lung Point						
Hepatização Pulmonar						
Irregularidade Pleural						
Ausência de deslizamento Pleural						

* RMCL / LMCL = Right and Left mid clavicular line

RMAL / LMAL = Right and Left mid axillary line

RMSL / LMSL = Right and Left mid scapular line

Hora de término do exame: ____ : ____ ()

A localização dos achados positivos do ultrassom, se houverem, correspondem ao local onde o paciente tem dor ou ausculta alterada?

☐ Sim ☐ Não ☐ Não se aplica

Na sua opinião os achados do ultrassom são compatíveis com consolidação pulmonar?

☐ Sim ☐ Não

Rx de tórax foi interpretado pelo **médico primário** como

☐ POSITIVO ☐ NEGATIVO para infiltrado pulmonar novo

Ultrassom de pulmão foi considerado pelo **revisor**:

☐ POSITIVO ☐ NEGATIVO para consolidação

Diagnóstico final foi de STA?

☐ SIM ☐ NÃO

RDAI

Sibilos	0	1	2	3	4
Expiratórios	Nenhum	Final	1/2	3/4	Toda
Inspiratórios	Nenhum	Parte	Toda		
Localização	Nenhum	Segmentar <2 de 4 campos pulmonares	Difusos > 3 de 4 campos pulmonares		
Tiragens					
Supraclavicular	Nenhum	Leve	Moderada	Grave	
Intercostal	Nenhum	Leve	Moderada	Grave	
Subcostal	Nenhum	Leve	Moderada	Grave	

ANEXO 2

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Estudo Comparativo sobre Acurácia do Ultrassom e Radiografia de Tórax
para Diagnóstico de Síndrome Torácica Aguda em Crianças com Anemia Falciforme**

PESQUISADOR : 1- Prof. Dr. Cláudio Schvartsman / 2- Dra Marcela Preto Zamperlini

1. CARGO/FUNÇÃO: 1- **chefe da Unidade de Emergência Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP 2
Médica assistente do Pronto Socorro ICr-HCFMUSP e NEEA-LPAE-departamento de Patologia FMUSP**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 1- 39932 / 2- 121035

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Emergência Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo:

Você ou seu filho/filha está sendo atendido no pronto socorro do Instituto da Criança com suspeita de Síndrome Torácica Aguda, uma complicação frequente em pacientes com anemia falciforme que se assemelha a uma pneumonia. Para confirmar esse diagnóstico será necessário realizar um RX de tórax. Gostaríamos de aproveitar essa oportunidade para falar sobre um estudo que está sendo realizado no nosso serviço em que estamos testando se o ultrassom de tórax seria capaz de detectar as mesmas alterações que o RX nessa situação de suspeita de síndrome torácica aguda.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

Se você concordar, faremos um ultrassom de tórax rapidamente, antes da realização do RX, tentando identificar alterações compatíveis com “consolidação”, que é um sinal de síndrome torácica aguda. Este ultrassom, não demorará mais que 10 min para ser realizado.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

Após realização do ultrassom, você ou seu filho/filha, receberá o tratamento normalmente. O estudo não vai mudar o tipo de tratamento que você ou seu filho/a receberá.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos ítem 2:

Ultrassom é um tipo de exame feito com frequência, em crianças, bebês e mulheres grávidas. Não há evidências de nenhum malefício que esse exame possa causar. Não há irradiação envolvida no exame, o aparelho utiliza ondas sonoras para fornecer a imagem da área estudada. O exame demorará 5 a 10 min para ser feito, mas isso não deve causar nenhum prejuízo para o atendimento ou recebimento de medicações. Um possível desconforto é que parte do tórax precisa ser exposta para realização do exame, mas deixaremos coberto o restante e faremos o exame em sala fechada para que não haja exposição desnecessária. Por fim, o gel utilizado para realização do ultrassom pode causar leve desconforto inicial por ter temperatura mais fria.

5 – Benefícios para o participante:

Não há benefício direto para o participante. Através deste estudo será permitido à comunidade médica ter maior conhecimento sobre o papel do ultrassom para diagnóstico de síndrome torácica aguda, podendo eventualmente o ultrassom se comprovar como um método para diagnóstico desta complicação que não necessita uso de irradiação e pode ser realizado imediatamente na chegada do paciente no pronto socorro mesmo em locais onde o RX não está disponível.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; não há procedimentos envolvidos.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Cláudio Schvartsman/Dra Marcela Preto Zamperlini que podem ser encontrados no endereço **rua Enéas de Carvalho Aguiar 645** Telefone(s) 2661-8703 ou 2661-8661. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585 – e-mail: cappesq.adm@hc.fm.us.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado para esta e futuras pesquisas:

As imagens adquiridas serão armazenadas para futuras pesquisas envolvendo doença falciforme e síndrome torácica aguda. Esta nova pesquisa será também encaminhada e aprovada pela Comissão de Pesquisa e Ética do HC (CAPPesq).

No caso de realização de outras pesquisas usando este material doado, há necessidade de contatá-lo para obter novas autorizações:

() Não, eu dispendo estas novas autorizações, pois estou ciente e de acordo que cada nova pesquisa será analisada pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP que autorizará ou não a utilização do material biológico que foi por mim doado.

() Sim, no caso de novas pesquisas, eu quero ser contratado para autorizar ou não a utilização do material biológico que foi por mim doado.

11. REFERÊNCIAS

1. Wastnedge E, Waters D, Patel S, Morrison K, Goh MY, Adeloye D, et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(2):1–9.
2. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010-2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. *PLoS Med*. 2013;10(7).
3. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):204–6.
4. Finch JT, Perutz MF, Bertles JF, Döbler J. Structure of sickled erythrocytes and of sickle-cell hemoglobin fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973;70(3):718–22.
5. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;390(10091):311–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30193-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9)
6. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561–73.
7. National Heart Lung and Blood Institute. National Heart, Lung, and Blood Institute_The Management of Sickle Cell Disease. 2002;
8. IJsselmuiden CB, Faden RR. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on January 31, 2011. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1992;326.
9. Sickle_Cell_Chronic_Lung_Disease__Prior_Morbidity.5.pdf.

10. Aquino L, Mentzer C, Vichinsky P. Chronic Disease:
11. Ataga KI, Klings ES. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Diagnosis and management. *Hematology*. 2014;2014(1):425–31.
12. Klings ES, Farber HW, Hassoun PM, Krishnan JA, Gladwin MT, Sachdev V, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease [3] (multiple letters). *N Engl J Med*. 2004;350(24):2521–2.
13. MacLean JE, Atenafu E, Kirby-Allen M, MacLusky IB, Stephens D, Grasemann H, et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(10):1055–9.
14. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;169(4):492–505.
15. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;376(9757):2018–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61029-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61029-X)
16. Report EP. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel, 2014. National Heart, Lung & Blood Institute. 2014; Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/sickle-cell-disease-report.pdf>
17. Morris C, Vichinsky E, Styles L. Clinician assessment for acute chest syndrome in febrile patients with sickle cell disease: Is it accurate enough? *Ann Emerg Med*. 1999;34(1):64–9.
18. Gill BFM, Sleeper L a, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R.

- Clinical Events in the First Decade in. *Blood*. 1995;86(2):776–83.
19. Vichinsky E, Williams R, Das M, Earles AN, Lewis N, Adler A, et al. Pulmonary fat embolism: A distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood*. 1994;83(11):3107–12.
20. Francisco S, York N, Hospital M. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *Blood*. 2000;85(1):1855–65.
21. Angoulvant F, Llor J, Alberti C, Kheniche A, Zaccaria I, Garel C, et al. Inter-observer variability in chest radiograph reading for diagnosing acute lung injury in children. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(10):987–91.
22. Williams GJ, Macaskill P, Kerr M, Fitzgerald DA, Isaacs D, Codarini M, et al. Variability and accuracy in interpretation of consolidation on chest radiography for diagnosing pneumonia in children under 5 years of age. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(12):1195–200.
23. Johnson J, Kline JA. Intraobserver and interobserver agreement of the interpretation of pediatric chest radiographs. *Emerg Radiol*. 2010;17(4):285–90.
24. Sabatino V, Rosaria M, Antonietta C, Francesca C, Andrea V, Cinicola B, et al. Point - of - care ultrasound (POCUS) in a remote area of Sierra Leone : impact on patient management and training program for community health officers. *J Ultrasound [Internet]*. Springer International Publishing; 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40477-019-00426-w>
25. Manuscript A, Disease SC. NIH Public Access. 2014;61(7):1322–4.
26. Whitson MR, Mayo PH. Ultrasonography in the emergency department.

- Crit Care [Internet]. Critical Care; 2016;20(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1399-x>
27. Friedman N, Pancer Z, Savic R, Tseng F, Lee MS, Mclean L, et al. Accuracy of point-of-care ultrasound by pediatric emergency physicians for testicular torsion. J Pediatr Urol [Internet]. Elsevier Ltd; 2019;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.07.003>
28. Harel-Sterling M, Diallo M, Santhirakumaran S, Maxim T, Tessaro M. Emergency Department Resource Use in Pediatric Pneumonia: Point-of-Care Lung Ultrasonography versus Chest Radiography. J Ultrasound Med. 2019;38(2):407–14.
29. Hamada SR, Delhayé N, Kerever S, Harrois A, Duranteau J. Integrating eFAST in the initial management of stable trauma patients: the end of plain film radiography. Ann Intensive Care. Springer Paris; 2016;6(1).
30. Weill O, Labrosse M, Levy A, Desjardins MP, Trottier ED, Gravel J. Point-of-care ultrasound before attempting clean-catch urine collection in infants: a randomized controlled trial. CJEM [Internet]. 2019;1–7. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1481803519000307/type/journal_article
31. Phelan MB. Point-of-Care Ultrasound Education. 2014;27–32.
32. Guidelines U, Guidelines CU. POLICY. 2016;(June).
33. Volpicelli G, Lichtenstein DA, Kirkpatrick AW, Noble VE, Tsung JW, Reissig A, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. 2012;577–91.
34. Francisco MJ, Rahal A, Vieira FAC, Silva PSD da, Funari MB de G.

- Advances in lung ultrasound. Einstein (Sao Paulo). 2016;14(3):443–8.
- 35.Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure the BLUE protocol. Chest. 2008;134(1):117–25.
- 36.ose M, Neto F. Aplicações da ultra-sonografia no diagnóstico de afecções torácicas não- cardíacas. 1986;(December 2013).
- 37.Marcelo L, Cirino I, José M, Neto F, Magalhães E, Tolosa C De. Ultrasound classification of pleural effusion and parapneumonic empyema CLASSIFICAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA DO DERRAME PLEURAL E DO EMPIEMA PARAPNEUMÔNICO *. 2014;(August).
- 38.Long L, Zhao HT, Zhang ZY, Wang GY, Zhao HL. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis. Med (United States). 2017;96(3).
- 39.Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, Gilman RH, Steinhoff MC, Ellington LE, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: A meta-analysis. Pediatrics. 2015;135(4):714–22.
- 40.Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2014;15(1):1–9.
- 41.Ye X, Xiao H, Chen B, Zhang SY. Accuracy of lung ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: Review of the literature and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):1–9.
- 42.Balk DS, Lee C, Schafer J, Welwarth J, Hardin J, Novack V, et al. Lung ultrasound compared to chest X-ray for diagnosis of pediatric

- pneumonia: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(8):1130–9.
43. Guerra M, Crichiutti G, Pecile P, Romanello C, Busolini E, Valent F, et al. Ultrasound detection of pneumonia in febrile children with respiratory distress: a prospective study. *Eur J Pediatr*. 2016;175(2):163–70.
44. Jones BP, Tay ET, Elikashvili I, Sanders JE, Paul AZ, Nelson BP, et al. Feasibility and Safety of Substituting Lung Ultrasonography for Chest Radiography When Diagnosing Pneumonia in Children: A Randomized Controlled Trial. *Chest* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;150(1):131–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.643>
45. Blaivas M. Lung ultrasound in evaluation of pneumonia. *J Ultrasound Med*. 2012;31(6):823–6.
46. Mittl RL, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):630–5.
47. Cattarossi RCL. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children *Diagnosi ecografica di polmonite nell'età pediatrica*. 2008;190–8.
48. Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective Evaluation of Point-of-Care Ultrasonography for the Diagnosis of Pneumonia in Children and Young Adults. 2013;
49. Carley S, Dosman S, Jones SR, Harrison M. studies. 2005;
50. White CS, Flukinger T, Jeudy J, Chen JJ. Use of a computer-aided detection system to detect missed lung cancer at chest radiography. *Radiology*. 2009;252(1):273–81.
51. white1999.pdf.
52. Wu MH, Gotway MB, Lee TJ, Chern MS, Cheng HC, Ko JSC, et al.

- Features of non-small cell lung carcinomas overlooked at digital chest radiography. *Clin Radiol*. 2008;63(5):518–28.
53. Gravel CA, Monuteaux MC, Levy JA, Miller AF, Vieira RL, Bachur RG. Interrater reliability of pediatric point-of-care lung ultrasound findings. *Am J Emerg Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2019;38(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.01.047>
54. Heuvelings CC, Bélard S, Andronikou S, Lederman H, Moodley H, Grobusch MP, et al. Chest ultrasound compared to chest X-ray for pediatric pulmonary tuberculosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019;54(12):1914–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24500>
55. Glassberg J. Evidence-based management of sickle cell disease in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2011;13(8).
56. Daswani DD, Shah VP, Avner JR, Manwani DG, Kurian J, Rabiner JE. Accuracy of Point-of-care Lung Ultrasonography for Diagnosis of Acute Chest Syndrome in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease and Fever. *Acad Emerg Med*. 2016;23(8):932–40.
57. Nadimpalli A, Tsung JW, Sanchez R, Shah S, Zelikova E, Umphrey L, et al. Feasibility of training clinical officers in point-of-care ultrasound for pediatric respiratory diseases in Aweil, South Sudan. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(3):689–95.
58. Becker DM, Tafoya CA, Becker SL, Kruger GH, Tafoya MJ, Becker TK. The use of portable ultrasound devices in low- and middle-income countries: A systematic review of the literature. *Trop Med Int Heal*. 2016;21(3):294–311.

-
59. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: Incidence and risk factors. *Blood*. 1994;84(2):643–9.