HYE JU LEE

Avaliação da perfusão sanguínea pulmonar lobar e global através da tomografia computadorizada de dupla energia em pacientes com suspeita de embolia pulmonar aguda: comparação de diferentes métodos quantitativos

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues Parga Filho Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2022

HYE JU LEE

Avaliação da perfusão sanguínea pulmonar lobar e global através da tomografia computadorizada de dupla energia em pacientes com suspeita de embolia pulmonar aguda: comparação de diferentes métodos quantitativos

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues Parga Filho Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

```
Lee, Hye Ju
Avaliação da perfusão sanguínea pulmonar lobar e
global através da tomografia computadorizada de
dupla energia em pacientes com suspeita de embolia
pulmonar aguda : comparação de diferentes métodos
quantitativos / Hye Ju Lee. -- São Paulo, 2022.
Tese (doutorado) --Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: José Rodrigues Parga Filho.
Coorientador: Marcelo Britto Passos Amato.
Descritores: 1.Embolia pulmonar 2.Angiografia
por tomografia computadorizada 3.Imagem de perfusão
4.Imagem radiográfica a partir de emissão de duplo
fóton 5.Embolia e trombose 6.Circulação pulmonar
USP/FM/DBD-116/22
```

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Rodrigues Parga Filho, meu orientador, por aceitar conduzir o meu trabalho, pelo eterno apoio e incentivo ao longo destes anos, além da dedicação e incansável paciência em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato, meu coorientador, por toda a contribuição científica desde a idealização do projeto e pela inspiração e estímulo à pesquisa.

Ao Dr. Mark Wanderley pela grande contribuição na coleta dos dados, fundamental para a concretização deste trabalho.

À Dra. Vivian Cardinal da Silva Rubin pela contribuição na análise dos dados, além da amizade por todos esses anos.

À Dra. Ana Clara Tude Rodrigues e à Dra. Amanda Rocha Diniz Kimura pelo apoio na idealização e auxílio na coleta de dados.

À toda a equipe do Laboratório de Investigação Médica do HC-FMUSP LIM-09, pela inspiração científica e todo o suporte para a realização deste trabalho.

À equipe de enfermagem, tecnólogos e biomédicos do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela colaboração e parceria na coleta dos dados e aquisição dos exames.

A todos os pacientes que participaram deste trabalho, por sua disposição e confiança.

Ao Dr. Carlos Viana Poyares Jardim, ao Dr. Eduardo Leite Vieira Costa e ao Dr. Ellison Fernando Cardoso pelos valiosos comentários na minha banca de qualificação.

À minha família, que sempre esteve ao meu lado, pelo apoio, compreensão e inspiração em todos os momentos.

Aos colegas radiologistas do Instituto do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo convívio, pelo aprendizado e pelas amizades.

À FINEP – Financiadora de Estudos e Projetos (Processo nº 01140089000) pelo apoio financeiro para a realização dessa pesquisa.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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).

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

 - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.
 Elaborado por Anneliese 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.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos Lista de Figuras Lista de Tabelas Resumo Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
 3 REVISÃO DA LITERATURA	9 .10 .12 .12 .14 .15 .19 .22 .22 .24 .25
 4 MÉTODOS 4.1 Delineamento 4.2 Ética 4.3 Casuística 4.4 Avaliação clínica 4.5 Protocolo de aquisição das imagens da Tomografia Computadorizada 4.6 Análise das imagens da Tomografia Computadorizada 4.6.1 Quantificação e localização dos êmbolos vasculares 4.6.2 Avaliação dos sinais tomográficos de sobrecarga do ventrículo direito 4.7 Quantificação da perfusão sanguínea pulmonar pela TCDE 4.8 Análise Estatística 	30 31 31 33 33 34 35 35 36 38 41
 5 RESULTADOS 5.1 Análise regional da perfusão sanguínea dos lobos pulmonares pela TCDE 5.1.1 Perfusão lobar nos exames negativos para EP 5.1.2 Perfusão lobar x índice de obstrução vascular nos exames positivos para EP 5.2 Análise global da perfusão sanguínea pulmonar pela TCDE 5.2.1 Características quantitativas pulmonares e técnica respiratória das imagens tomográficas 5.2.2 Perfusão pulmonar global e o escore clínico sPESI 5.2.3 Perfusão pulmonar global e os sinais tomográficos de sobrecarga ventricular direita 5.2.4 Correlação entre as variáveis de estratificação de risco e o desfecho 	. 44 . 45 . 46 a . 50 . 57 . 59 . 60
CIINICO	. 62

5.2.5 Análise da combinação de variáveis e das curvas ROC para o desfecho clínico	. 63
6 DISCUSSÃO	. 66
 6.1 Quantificação da perfusão pulmonar lobar pela TCDE 6.1.1 Distribuição da perfusão sanguínea nos lobos pulmonares em exames sem obstrução vascular 	.67
6.1.2 Correlação entre a perfusão sanguínea lobar e o índice de obstrução vascular regional nos pacientes com EP	. 70
6.2 Quantificação da perfusão pulmonar global pela TCDE 6.3 Limitações	72 .74
7 CONCLUSÕES	.77
8 ANEXOS	.79
9 REFERÊNCIAS	. 87

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

AngioTC	Angiotomografia Computadorizada
AUC	Área sob a curva
BNP	Peptídeo natriurético tipo-B
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EP	Embolia Pulmonar
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
g	Grama
H-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein
IC	Intervalo de Confiança
ICOPER	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
llQ	Intervalo interquartil
IOV	Índice de Obstrução Vascular
kV	Quilovoltagem
keV	Quiloeletronvolt
kVp	Pico de quilovoltagem
LID	Lobo inferior direito
LIE	Lobo inferior esquerdo
LM	Lobo médio
LSD	Lobo superior direito
LSE	Lobo superior esquerdo
mA	Miliampere
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm	Milimetro
р	P valor
PBV	Volume sanguíneo perfundido (Perfused Blood Volume)

rho	Coeficiente de Correlação de Spearman
ROI	Região de interesse
S	segundo
SPECT/CT	Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography
sPESI	Índice de Gravidade da Embolia Pulmonar Simplificado (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index)
ТС	Tomografia Computadorizada
TCDE	Tomografia Computadorizada de Dupla Energia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombose Venosa Profunda
UH	Unidades Hounsfield
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VD	Ventrículo direito
VD/VE	Relação entre o ventrículo direito e o ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
V/Q	Relação entre a ventilação e a perfusão
Z	Número atômico

Lista de figuras

Figura 1. Ilustração esquemática da variação do coeficiente de atenuação de diferentes materiais (iodo, cálcio e água) em diferentes níveis de energia (keV) 23
Figura 2. Técnicas de aquisição das imagens da TCDE
Figura 3. Mapa de distribuição do iodo em AngioTC pulmonar adquirida com técnica de dupla energia
Figura 4. Perfusão sanguínea pulmonar por SPECT/CT x Mapa de iodo pela TCDE
Figura 5. Casuística de pacientes
Figura 6. Medida dos diâmetros dos ventrículos cardíacos pela AngioTC Pulmonar
Figura 7. Medida dos volumes dos ventrículos cardíacos pela AngioTC Pulmonar
Figura 8. Mapa da segmentação lobar pulmonar
Figura 9. Imagem de fusão do mapa de segmentação dos lobos com o mapa de iodo pulmonar40
Figura 10. Gráfico do PBVv nos lobos pulmonares de exames negativos para EP
Figura 11. Gráfico de dispersão da relação entre o PBVv e a densidade pulmonar nos lobos pulmonares de exames negativos para EP
Figura 12. Gráfico do PBVm nos lobos pulmonares de exames negativos para EP
Figura 13. Localização dos êmbolos pulmonares de acordo com a pontuação no índice de obstrução vascular
Figura 14. Curvas ROC dos parâmetros da perfusão lobar em relação ao IOV _{lobar}
Figura 15. Gráfico dos parâmetros de perfusão global pela TCDE de acordo com o grupo de risco clínico
Figura 16. Gráfico das curvas ROC dos parâmetros da perfusão pulmonar e da relação VD/VE de forma independente e no modelo de combinação de variáveis na predição do desfecho clínico
Figura 17. Ilustração da posição dos lobos pulmonares em relação às 3 zonas verticais do pulmão
Figura 18. Artefatos de endurecimento do feixe relacionados à presença de contraste na veia cava superior

Lista de tabelas

Tabela 1. Escores clínicos PESI e sPESI16
Tabela 2. Número atômico dos principais elementos que compõem os materiais vistosnos exames de imagem
Tabela 3. Questionário sPESI 34
Tabela 4. Características demográficas dos pacientes com suspeita de EP45
Tabela 5Parâmetros tomográficos quantitativos e da perfusão lobar dos examesnegativos para EP46
Tabela 6 Perfusão regional dos lobos pulmonares negativos para EP – PBVv 48
Tabela 7 Perfusão regional dos lobos pulmonares negativos para EP – PBVm50
Tabela 8 Distribuição dos êmbolos vasculares nos pacientes positivos para EP 50
Tabela 9 Índice de obstrução vascular (IOVe distribuição dos êmbolosvasculares nos lobos pulmonares51
Tabela 10 Parâmetros tomográficos quantitativos e da perfusão lobar dos examespositivos para EP53
Tabela 11 Correlação entre a perfusão pulmonar lobar e o índice de obstrução vascular lobar (IOV _{lobar})54
Tabela 12Análise univariada e multivariada para avaliação da influência dalocalização do êmbolo, do grau de obstrução e do lobo acometido no valor dosparâmetros da perfusão lobar
Tabela 13 Características clínicas e desfecho clínico dos pacientes positivos paraEP
Tabela 14 Dados quantitativos do pulmão total de acordo com a técnica respiratóriana aquisição das imagens
Tabela 15 Dados quantitativos do pulmão total e técnica respiratória de acordo como grupo de desfecho60
Tabela 16. Correlação entre as variáveis da perfusão global e a razão VD/VE 62
Tabela 17Dados demográficos, variáveis de estratificação de risco e perfusãopulmonar global dos grupos de desfecho clínico62
Tabela 18 Regressão logística univariada dos sinais tomográficos de sobrecargaventricular direita e dos parâmetros da perfusão global em relação ao desfechoclínico63
Tabela 19. Regressão logística multivariada para análise da combinação devariáveis para o desfecho clínico
Tabela 20 Área sob a curva, sensibilidade e especificidade dos parâmetros da relação VD/VE, da perfusão pulmonar e do modelo combinado na predição do desfecho clínico

RESUMO

Lee HJ. Avaliação da perfusão sanguínea pulmonar lobar e global através da tomografia computadorizada de dupla energia em pacientes com suspeita de embolia pulmonar aguda: comparação de diferentes métodos quantitativos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A mensuração da perfusão sanguínea pulmonar pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo a fase respiratória e a densidade pulmonar. Objetivos: 1) Quantificar a perfusão sanguínea pulmonar global através da Tomografia Computadorizada de Dupla Energia (TCDE), e avaliar se o parâmetro de perfusão global normalizado pela densidade pulmonar tem melhor desempenho que o parâmetro de perfusão não normalizado na predição do desfecho clínico de pacientes com Embolia Pulmonar Aguda (EP). 2) Quantificar a perfusão sanguínea pulmonar regional lobar através da TCDE em pacientes sem obstrução vascular, para avaliar a distribuição regional da perfusão, e em pacientes com obstrução vascular decorrente da EP, para avaliar a sua correlação com a carga embólica regional. Métodos: Para a análise da perfusão pulmonar global, 60 pacientes positivos para EP foram prospectivamente avaliados. Para a análise da perfusão lobar, foram incluídos 103 exames negativos para EP e 48 exames positivos para EP. Os exames foram adquiridos em apneia inspiratória ou durante respiração lenta, conforme as condições clínicas dos pacientes. A primeira variável da perfusão, PBVv, foi calculada como um valor relativo da densidade média do iodo no pulmão, normalizado pela densidade de iodo no tronco pulmonar. Para a medida da segunda variável da perfusão, PBVm, a variável PBVv foi normalizada pela densidade pulmonar e expressa em ml/100g de massa pulmonar. A carga embólica de cada lobo pulmonar foi calculada através do índice de obstrução vascular lobar (IOV_{lobar}), cuja pontuação variou de 0 a 100%. Sinais tomográficos de sobrecarga ventricular direita foram avaliados através da relação entre as medidas do diâmetro axial e do volume dos ventrículos direito e esquerdo (VD/VEdiam e VD/VEvol, respectivamente). O grupo com desfecho favorável incluiu os pacientes que receberam alta hospitalar sem intercorrências e o grupo com desfecho desfavorável incluiu os pacientes que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva ou evoluíram a óbito em até 30 dias em decorrência da EP. Os valores do PBVv e do PBVm globais foram correlacionados com o escore clínico de gravidade sPESI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index), razão VD/VE (VD/VEvol e VD/VEdiam) e com os grupos de desfecho clínico. Resultados: Análise da perfusão lobar - nos pacientes negativos para EP, o lobo médio (LM) apresentou PBVv significativamente menor que os demais lobos (p<0.001). O PBVm foi significativamente major no lobo superior direito (LSD) em comparação com o lobo médio e lobos inferiores (p<0,05). Nos pacientes positivos para EP, lobos com alto IOV_{lobar} (>50%) apresentaram valores de PBVv e PBVm significativamente menores (p<0,001), enquanto não se observou diferença significativa entre os lobos com baixo IOV_{lobar} (1-50%) e os lobos sem obstrução vascular. A área sob a curva (AUC) foi de 0,85 e 0,81 para as variáveis PBVv e PBVm, respectivamente, na discriminação dos lobos com alto IOV_{lobar}. Análise da perfusão global – o PBVm global apresentou uma correlação negativa com o escore sPESI (r=-0,41; p=0,001). PBVm e PBVv foram significativamente menores nos pacientes com desfecho desfavorável (34,7ml/100g vs. 47,0ml/100g; p=0,001 e 10,2% vs. 13,6%; p=0,009, respectivamente), com AUC de 0,84 para o PBVm e 0,77 para o PBVv na predição do desfecho clínico. Na análise multivariada, a combinação entre PBVm e VD/VEvol apresentou a melhor performance, com AUC de 0,97. Conclusões: Em exames negativos para EP, a distribuição da perfusão entre os lobos pulmonares não foi homogênea. Em exames positivos para EP, uma repercussão significativa na perfusão lobar apenas foi observada nos lobos com índice de obstrução vascular superior a 50%. Em uma população de pacientes com exames adquiridos com diferentes técnicas respiratórias, a mensuração da perfusão global normalizada pela densidade pulmonar apresentou maior AUC que a mensuração da perfusão não normalizada na predição do desfecho clínico, apresentando o melhor desempenho quando combinada à razão volumétrica de VD/VE.

Descritores: Embolia pulmonar; Angiografia por tomografia computadorizada; Imagem de perfusão; Imagem radiográfica a partir de emissão de duplo fóton; Embolia e trombose; Circulação pulmonar.

ABSTRACT

Lee HJ. Comparison of quantification methods of lobar and global pulmonary perfusion with dual-energy CT angiography in patients with suspected pulmonary embolism [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Introduction: Several factors can influence the measurement of pulmonary perfusion, including respiratory phase and pulmonary density. Objectives: 1) Quantify global pulmonary perfusion with Dual-Energy CTA (DE-CTA) using two different measurements, one normalized and the other non-normalized by lung density, and compare their performances in the prediction of outcome in patients with Pulmonary Embolism (PE). 2) Quantify lobar pulmonary perfusion with DE-CTA in patients without vascular obstruction, to analyze the usual perfusion distribution among pulmonary lobes, and in patients with vascular obstruction due to PE, to evaluate the correlation between lobar perfusion and regional endoluminal clots. Methods: For global perfusion analysis, 60 patients with positive PE were prospectively studied. For lobar perfusion analysis, 103 exams with negative PE and 48 exams with positive PE were studied. CT images were acquired during inspiratory breath-hold or quiet free-breathing, according to patient's clinical conditions. A relative value of the mean iodine density of the lung, normalized by the iodine density of the pulmonary trunk was calculated to generate our first perfusion parameter, PBVv. For the measurement of the second perfusion parameter, PBVm, PBVv was normalized by lung density and expressed in ml/100g of lung mass. Lobar vascular obstruction index (IOV_{lobar}) was calculated to assess clot load and scored from 0 to 100%. For measurement of tomographic signs of right ventricular dysfunction, right-to-left ventricular ratios (transverse diameter and volumetric - VD/VEdiam and VD/VEvol, respectively) were calculated. The adverse outcome group encompassed patients who were transferred to the intensive care unit (ICU) or died within 30 days due to PE. Patients discharged without complications due to PE were included in the group without adverse outcome. Global PBVv and PBVm were correlated to simplified pulmonary embolism severity index (sPESI) clinical score, VD/VE ratios and with outcome groups. **Results:** Lobar perfusion analysis - among patients without PE, right middle lobe (RML) presented lower PBVv compared to all other lobes (p<.001). PBVm was significantly higher in the right upper lobe (RUL) when compared to right middle and both lower lobes (p<.05). In patients with PE, lobes with high IOV_{lobar} score (>50%) presented a significant reduction in PBVv and PBVm (p<.001), whereas both PBVv and PBVm were not significantly different between lobes with low IOV_{lobar} score (1-50%) and without vascular obstruction. ROC analysis of PBVv and PBVm for prediction of high IOV_{lobar} score revealed AUC of 0,85 and 0,81, respectively. Global perfusion analysis – global PBVm showed a significant negative correlation with sPESI score (r=-0.41; p=.001). Both PBVm and PBVv demonstrated reduced values in the adverse outcome group (34.7ml/100g vs. 47.0ml/100g; p=.001 and 10.2% vs. 13.6%; p=.009, respectively), with AUC of 0.84 for PBVm and 0.77 for PBVv in ROC analysis. In multivariable analysis, the combination of PBVm and VD/VEvol presented the highest contribution for outcome. increasing AUC to 0.97. Conclusions: A heterogeneous interlobar distribution of pulmonary perfusion was observed in patients without PE. In patients with PE, a decreased lobar perfusion was present only in the group with high obstruction score (> 50%). In a study population with exams acquired with variable respiratory techniques, global PBV normalized by lung density presented greater AUC than non-normalized perfusion measurement for prediction of outcome, with the best performance when combined with VD/VE volumetric ratio.

Descriptors: Pulmonary embolism; Computed tomography angiography; Perfusion imaging; Radiography, dual-energy scanned projection; Embolism and thrombosis; Pulmonary circulation.

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Angiotomografia Computadorizada das Artérias Pulmonares (AngioTC Pulmonar) é o atual método de imagem de escolha no diagnóstico de Embolia Pulmonar Aguda (EP) ⁽¹⁾. Ao longo das últimas décadas, as novas gerações de tomógrafos permitiram a aquisição dos exames com otimização da dose de radiação e melhor resolução das imagens. Como resultado, além de um aumento na acurácia do método, foi possível a detecção de êmbolos menores e periféricos, que em aparelhos de gerações anteriores não seriam detectados. Somando-se isso à maior disponibilidade dos aparelhos de tomografia nas unidades hospitalares de pronto atendimento, observamos um aumento na incidência de casos de EP diagnosticados, porém sem significativa mudança na taxa de mortalidade. Possivelmente, este fato pode estar relacionado a um aumento mais significativo de pacientes diagnosticados no grupo de baixo risco ⁽²⁻⁵⁾. Por outro lado, em pacientes hospitalizados, a EP é ainda uma causa relativamente comum de óbito, podendo atingir uma taxa de mortalidade de até 15% nos casos mais graves ^(6, 7).

A conduta terapêutica nos pacientes com diagnóstico de EP é definida a partir da estratificação de risco. Pacientes de baixo risco podem ser candidatos a tratamento domiciliar, evitando-se custos desnecessários com hospitalizações prolongadas. Em contrapartida, internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), suporte hemodinâmico e terapia de reperfusão devem ser considerados em pacientes de alto risco ⁽¹⁾.

A possibilidade de adicionar uma análise funcional dos pulmões às informações anatômicas já oferecidas pela AngioTC Pulmonar e, desta forma, contribuir na estratificação de risco, tem gerado um crescente interesse científico na

aplicação da técnica de Dupla Energia nos exames de AngioTC Pulmonar nos pacientes com suspeita clínica de EP ⁽⁸⁻¹¹⁾.

A técnica de dupla energia se baseia no princípio da discriminação dos diferentes materiais que compõem um tecido a partir da exposição a diferentes níveis de energia de raio-X, e já foi descrito na década de 70 por Hounsfield ⁽¹²⁾. No entanto, somente as tecnologias mais recentes permitiram que as imagens tomográficas fossem adquiridas em mais de um nível energético em uma única aquisição de imagens, evitando potenciais falhas que poderiam ocorrer pela movimentação ou pela diferença no tempo do contraste entre duas aquisições. Outros fatores essenciais que favoreceram a aplicabilidade clínica desta técnica foram a possibilidade de preservação da dose de radiação e do tempo de exame em relação ao método convencional.

Os exames de AngioTC Pulmonar realizados com a técnica de dupla energia (Tomografia Computadorizada de Dupla Energia, TCDE) permitem gerar mapas de distribuição de iodo nos pulmões, e eventuais áreas com baixa densidade de iodo são interpretadas como áreas com déficit perfusional ^(9, 13).

Estudos prévios demonstraram a presença de déficits perfusionais regionais e globais pela TCDE em pacientes com EP. As mensurações de déficits perfusionais regionais foram baseadas na identificação visual de áreas com menor densidade de iodo seguidas de uma mensuração qualitativa (através de escores) ou quantitativa destas áreas ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. A principal limitação destas técnicas consiste no fato de serem dependentes da análise subjetiva do observador. Além disso, nenhum destes estudos correlacionou quantitativamente as áreas de déficit perfusional regional com a localização dos êmbolos vasculares.

Cada lobo pulmonar possui uma rede vascular própria, que se inicia no ramo arterial lobar e passa por consecutivas bifurcações até atingir a sua rede capilar. Obstruções vasculares prejudicam principalmente o fluxo sanguíneo para a rede vascular contida no seu respectivo lobo. Poucos estudos abordaram a distribuição da perfusão pulmonar regional do ponto de vista anatômico, baseado na divisão em lobos pulmonares, e nenhum estudo até o momento avaliou individualmente a correlação entre a obstrução vascular causada pela EP e a sua repercussão na perfusão sanguínea regional no lobo pulmonar correspondente.

A quantificação da perfusão sanguínea do pulmão total, por sua vez, pode fornecer uma análise funcional global dos pulmões, podendo ser adquirida por técnica automatizada, sendo um método potencialmente reprodutível. No entanto, a diversidade dos protocolos de aguisição das imagens, assim como a métrica utilizada para a mensuração e expressão da perfusão sanguínea pulmonar podem dificultar sua interpretação e restringir sua aplicabilidade clínica. Dentre os principais fatores, destaca-se a influência do grau de insuflação pulmonar. Nos estudos prévios de quantificação global do volume sanguíneo perfundido pulmonar (perfused blood volume, PBV) pela TCDE, foi utilizado um método disponível em um software dedicado (DE lung PBV - Siemens Healthcare), que fornece de forma automática o valor do realce do parênquima pulmonar em Unidades Hounsfield (UH)⁽¹⁹⁻²¹⁾. O realce do parênquima é obtido a partir do algoritmo de decomposição tri-material (ar, tecido e iodo), extraindo-se a atenuação do parênquima pulmonar que é atribuída ao iodo, sendo equivalente à densidade de iodo dentro de um determinado volume pulmonar ⁽²²⁾. Uma vez que o volume pulmonar é composto majoritariamente de ar, e o volume de ar nos pulmões está diretamente relacionado ao grau de insuflação pulmonar, podemos inferir que a densidade de iodo nos pulmões pode apresentar significativa

variação de acordo com a fase respiratória em que são adquiridas as imagens (isto é, o pulmão em inspiração máxima apresenta maior volume de ar devendo, portanto, apresentar menor densidade de iodo que este mesmo pulmão durante a expiração, caso mantenham a mesma quantidade total de iodo).

Desta forma, em exames que não são adquiridos em apneia inspiratória máxima, como frequentemente ocorre nos pacientes com dispneia e hipoxemia decorrentes da EP, por exemplo, a redução do volume de ar nos pulmões pode levar a um aumento relativo da densidade de iodo e, portanto, da estimativa da PBV global, sem que haja necessariamente uma variação real no volume sanguíneo presente na microcirculação pulmonar. Como resultado, uma eventual redução na PBV global pode se tornar mascarada quando o exame não é adquirido durante a inspiração, se usarmos este como sendo o valor de referência.

Uma vez que a massa pulmonar tem menor variabilidade ao longo do ciclo respiratório que o volume pulmonar ⁽²³⁾, a quantificação da perfusão pulmonar expressa por unidade de massa pulmonar pode ser um melhor parâmetro que a quantificação baseada no volume pulmonar na estratificação de risco de pacientes com EP, principalmente quando comparamos exames que não são adquiridos em uma mesma fase respiratória.

A recente disponibilidade de softwares de pós-processamento de imagens tornou possível a realização da segmentação dos lobos pulmonares e da análise quantitativa regional e global do parênquima pulmonar de forma automatizada ou semi-automatizada ⁽²⁴⁾, sendo técnicas acessíveis para aplicação na prática clínica.

Diante do exposto, as principais motivações deste estudo foram quantificar a perfusão sanguínea pulmonar regional e global pela TCDE, aplicando-se técnicas

potencialmente reprodutíveis, e tendo como objetivos: 1) avaliar a distribuição da perfusão sanguínea regional de acordo com a segmentação do pulmão em lobos e a repercussão regional da obstrução vascular causada pela EP na perfusão sanguínea lobar e 2) avaliar se a quantificação da perfusão sanguínea pulmonar global normalizada pela densidade pulmonar (expressa por unidade de massa pulmonar) tem melhor performance que a quantificação baseada no volume pulmonar na correlação com outros parâmetros de gravidade e na predição do desfecho clínico em pacientes com EP.

2 OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Quantificar a perfusão sanguínea pulmonar regional pela TCDE, baseada na segmentação dos lobos pulmonares, em pacientes com suspeita clínica de EP

2.1.1 Avaliar a distribuição lobar da perfusão sanguínea nos pacientes negativos para EP;

2.1.2 Avaliar se existe correlação entre a perfusão sanguínea dos lobos pulmonares e o escore de obstrução vascular regional nos pacientes positivos para EP.

2.2 Avaliar se a quantificação da perfusão sanguínea pulmonar global pela TCDE expressa por unidade de massa pulmonar apresenta melhor performance que a perfusão sanguínea baseada no volume pulmonar na estratificação de risco de pacientes com EP

2.2.1 Avaliar a correlação dos dois parâmetros quantitativos de perfusão sanguínea pulmonar global com a estratificação de risco obtida através de parâmetros clínicos e com sinais tomográficos indiretos de disfunção do ventrículo direito;

2.2.2 Avaliar a correlação dos dois parâmetros quantitativos de perfusão sanguínea pulmonar global com o desfecho clínico dos pacientes;

2.2.3 Avaliar se a combinação dos parâmetros quantitativos de perfusão sanguínea pulmonar global com outros parâmetros tomográficos melhora a performance do método na predição do desfecho clínico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Embolia Pulmonar Aguda (EP) e Tromboembolismo Venoso (TEV)

3.1.1 Epidemiologia e Fatores de Risco

A EP é uma emergência cardiovascular causada pela obstrução do leito arterial pulmonar, desencadeada por um evento tromboembólico, usualmente originário de uma trombose venosa profunda (TVP).

O termo tromboembolismo venoso (TEV) engloba estas duas condições, a EP e a TVP, que compartilham dos mesmos fatores de risco e frequentemente coexistem. Dentre os pacientes diagnosticados com TVP, até 50% podem apresentar EP e em até 70% dos pacientes com EP, a TVP pode ser diagnosticada ⁽¹⁾.

O TEV é diagnosticado pela primeira vez em cerca de 100 a cada 100.000 pessoas nos Estados Unidos a cada ano. Embora a letalidade seja variável e dependa da associação de fatores, ela pode atingir cerca de 6% dos casos de TVP e 12% dos casos de EP nos primeiros 30 dias após o diagnóstico. Idade avançada, doenças cardiovasculares e câncer estão entre os principais fatores que aumentam o risco de mortalidade ^(25, 26).

Estudos necroscópicos revelaram a EP como causa principal ou contribuinte do óbito em mais de 5% de todos os óbitos hospitalares em adultos ⁽⁷⁾. Em um estudo envolvendo uma população acima de 65 anos, a letalidade da EP atingiu acima de 30% quando a EP era diagnosticada secundariamente durante a hospitalização por outras doenças, sendo mais que o dobro do que a observada em pacientes admitidos no hospital devido a EP ⁽²⁷⁾.

No período entre os anos de 2000-2015, um estudo baseado em um levantamento do banco de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelou

uma diminuição progressiva na mortalidade anual por EP na Europa, passando de 12,7 mortes por 100.000 pessoas em 2000 para 6,5 mortes por 100.000 pessoas em 2015 ⁽⁶⁾. Outro estudo também baseado no banco de dados sobre mortalidade da OMS e do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), revelou uma tendência a queda na mortalidade relacionada a EP entre os anos de 2000 e 2006 nos Estados Unidos, observando-se, no entanto, a partir de 2006, um aumento na mortalidade na faixa etária de adultos mais jovens (entre 25-64 anos) e uma tendência a desaceleração da queda e estabilização na taxa de mortalidade na faixa etária acima de 65 anos ⁽²⁸⁾.

Em 1884, Rudolph Virchow descreveu três fatores que contribuem para o desenvolvimento de fenômenos trombóticos: lesão vascular endotelial, estase sanguínea e hipercoagulabilidade ⁽²⁹⁾. Os fatores de risco para TEV estão diretamente relacionados a estas três condições, e há evidências de que a coexistência de dois ou mais fatores de risco aumenta ainda mais as chances de se desenvolver TEV ⁽³⁰⁾.

Os fatores de risco para TEV podem ser divididos em primários ou genéticos e secundários ou adquiridos. Mutações genéticas que interferem na produção de fatores envolvidos na cascata da coagulação podem resultar em um estado de hipercoagulabilidade e predispor a formação de trombos. Dentre os principais fatores de risco primários para TEV estão o fator V de Leiden, a mutação G20210A no gene da protrombina (fator II), a deficiência de antitrombina, a deficiência de proteína C e a deficiência de proteína S. Pacientes com histórico de TEV recorrente ou grave, histórico familiar de trombose venosa, com menos de 45 anos, sem fatores de risco secundários aparentes ou que sejam do sexo feminino com histórico de múltiplos abortos ou natimortos, devem ser suspeitados para fatores de risco primários ⁽³¹⁾. Dentre os fatores de risco secundários ou adquiridos, são considerados graves (razão de chance maior que 10) as fraturas de ossos longos ou do quadril, traumatismos graves, lesões da coluna, cirurgias de grande porte e ortopédicas, histórico recente de infarto do miocárdio ou de TEV prévio; considera-se de risco moderado (razão de chance entre 2 e 9) as doenças oncológicas, quimioterapia, uso de cateter venoso central, terapia de reposição hormonal, uso de contraceptivo oral, insuficiência cardíaca ou respiratória. Obesidade, idade avançada, imobilização prolongada e cirurgias laparoscópicas estão entre os fatores de risco considerados leves (razão de chance menor que 2) ^(1, 26, 30).

Os pacientes hospitalizados, particularmente, seja para a realização de procedimentos cirúrgicos ou para tratamento de doenças clínicas, são uma população especialmente de risco para eventos tromboembólicos, principalmente nas faixas etárias mais avançadas. Dentre as condições não-cirúrgicas associadas a EP em pacientes hospitalizados, destacam-se as doenças oncológicas e as infecciosas agudas, especialmente as infecções do trato respiratório, possivelmente desencadeadas pela atividade pró-coagulante induzida pelos vírus respiratórios nas células endoteliais ^(7, 32, 33).

3.1.2 Fisiopatologia da EP

As repercussões hemodinâmicas normalmente ocorrem em obstruções superiores a 30-50% do leito arterial pulmonar ⁽¹⁾. No entanto, a resposta hemodinâmica à EP depende não só das dimensões e/ou extensão do êmbolo, mas também de outros fatores, como a coexistência de doenças cardiopulmonares e da resposta neuro-humoral ⁽³⁴⁾.

A EP causa aumento da resistência vascular pulmonar e o consequente aumento da pós-carga pode causar dilatação e disfunção do ventrículo direito, regurgitação tricúspide e até insuficiência cardíaca direita. A sobrecarga pressórica do ventrículo direito, por sua vez, pode resultar em um movimento paradoxal do septo interventricular, distorcendo a morfologia do ventrículo esquerdo e prejudicando seu enchimento durante a diástole. Aumentos pressóricos mais significativos no ventrículo direito podem também causar compressão da artéria coronária direita, diminuindo a perfusão subendocárdica, limitando a oxigenação do miocárdio e causando isquemia e microinfartos ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Em condições normais, a ventilação e a perfusão pulmonares funcionam em equilíbrio, sendo que as áreas mais ventiladas são também as mais perfundidas, e as áreas com ventilação mais comprometida recebem menor fluxo sanguíneo. O principal fator que contribui para a hipoxemia na EP é a redistribuição do fluxo sanguíneo, resultando em uma discordância na relação entre a ventilação e a perfusão pulmonares (V/Q), e consequente prejuízo nas trocas gasosas ⁽³⁷⁾. Em um estudo com modelo experimental utilizando a embolização de microesferas para mensurar o fluxo sanguíneo regional e a ventilação pulmonar, foi observado que, antes da injeção das microesferas, as regiões do pulmão com alto fluxo sanguíneo eram concordantes com as regiões com alta ventilação, e vice-versa. Após a embolização, as microesferas se direcionaram preferencialmente às regiões com alto fluxo, com consequente desvio do fluxo sanguíneo para as regiões que anteriormente apresentavam baixo fluxo, sem alteração significativa na ventilação e a perfusão, com consequente discordância na relação entre a ventilação. Como resultado, observou-se uma discordância na relação entre a ventilação e a perfusão, com consequente hipoxemia ⁽³⁸⁾.

3.1.3 Diagnóstico da EP

D-dímero

A ativação simultânea da coagulação e da fibrinólise na trombose aguda resultam na elevação dos níveis séricos do D-dímero. Trata-se de um teste pouco específico, podendo também estar elevado em pacientes oncológicos, com infecções ou inflamações agudas e em gestantes. Sua principal indicação é para a exclusão da EP em pacientes com risco pré-teste baixo ou intermediário ⁽¹⁾.

Angiotomografia Computadorizada das Artérias Pulmonares

A AngioTC Pulmonar é atualmente o método de imagem de escolha na avaliação dos pacientes com suspeita clínica de EP. Estudos clínicos sugerem sua utilização como método único para o diagnóstico e exclusão da EP, principalmente nos casos em que há concordância entre a probabilidade clínica pré-teste e o resultado do exame de imagem ^(1, 39).

No estudo PIOPED II (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II*) publicado em 2006 por Stein et al, a AngioTC Pulmonar demonstrou sensibilidade de 83% e especificidade de 96% na detecção de EP, com valor preditivo positivo de 96% nos casos com alta probabilidade clínica pré-teste e 92% nos casos com probabilidade clínica intermediária ^(1, 39, 40).

O advento dos tomógrafos de múltiplos detectores permitiram a aquisição de imagens com melhor resolução, resultando em um aumento significativo na detecção de êmbolos pequenos e periféricos. Em uma revisão sistemática, comparando-se exames de AngioTC Pulmonar realizados em tomógrafos de detector único e de múltiplos detectores (64 canais), observou-se que a proporção de êmbolos subsegmentares isolados detectados em pacientes com EP foi de 4,7% (IC 95% 2,7

- 7,6) e 15,0% (IC 95% 7,7–24,1), respectivamente ⁽⁴¹⁾. A significância clínica e os riscos e benefícios envolvidos na instituição de terapia anticoagulante nestes pacientes com EP subsegmentar isolada, no entanto, ainda não está bem estabelecida ^(5, 42-44).

Cintilografia Pulmonar (V/Q) e SPECT/CT

A Cintilografia Pulmonar de Ventilação e Perfusão (V/Q) é considerada um método alternativo à AngioTC Pulmonar no diagnóstico da EP, sendo indicada principalmente em pacientes com baixa probabilidade clínica, e que apresentam contraindicação ao uso do meio de contraste iodado ou insuficiência renal. Sua principal limitação, no entanto, é a alta taxa de resultados inconclusivos, que podem chegar a 50% dos casos ⁽¹⁾. O SPECT/CT (*Single Photon Emission Computed Tomography / Computed Tomography*) demonstrou menores índices de resultados inconclusivos que a Cintilografia Pulmonar (V/Q) ^(45, 46), porém variações na sua técnica e nos critérios diagnósticos ainda impõem alguns limites à sua aplicabilidade clínica no diagnóstico da EP.

3.1.4 Estratificação de risco da EP

Avaliação Clínica

A presença de choque ou hipotensão, idade avançada, taquicardia, baixa saturação de oxigênio, histórico oncológico ou de doença cardiopulmonar crônica são considerados fatores clínicos preditores de maior risco de mortalidade precoce (primeiros 30 dias) por EP. Dentre os escores clínicos de estratificação de risco, o PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) e sua versão simplificada, o sPESI (*Simplified Pulmonary Embolism Severity Index*), foram validados em amostras

populacionais de diversos países e demonstraram alta sensibilidade na identificação de pacientes com baixo risco de morte precoce por EP (Tabela 1) ⁽⁴⁷⁻⁵³⁾.

Fatores Preditores	PESI ^a	sPESI ^b
Idade	Em anos	1 (> 80 anos)
Sexo masculino	10	-
Antecedente Oncológico	30	1
Insuficiência Cardíaca Crônica	10	
Doença Pulmonar Crônica	10	1
Frequencia Cardíaca ≥110	20	1
PAS < 100 mm Hg	30	1
Frequencia Respiratória > 30	20	-
Temperatura < 36°C	20	-
Alteração do Estado Mental	60	-
Saturação de Oxigênio < 90%	20	1

Tabela 1 Escores clínicos PESI e sPESI

Classificação e risco de morte em 30 dias:

^a PESI Classe I: \leq 65 pontos (0-1,6%); Classe II: 66-85 pontos (1,7-3,5%); Classe III: 86-105 pontos (3,2-7,1%); Classe IV: 106-125 pontos (4,0-11,4%); Classe V: >125 pontos (10,0-24,5%)

^b sPESI escore = 0 (1% [IC 95% 0.0-2.1%]); escore ≥ 1 (10,9% [IC 95% 8,5 - 13,2%]) (Fonte: Adaptado da referência ⁽¹⁾)

Avaliação Laboratorial

O peptídeo natriurético tipo-B (BNP) é um neuro-hormônio secretado pelos ventrículos em resposta à sobrecarga volumétrica, pressórica e/ou aumento da tensão na parede ventricular, podendo contribuir para a estratificação dos pacientes com EP quando utilizada como um biomarcador de disfunção ventricular direita ^(54, 55).

A Troponina é um biomarcador de lesão miocárdica, mais comumente utilizado na avaliação da síndrome coronariana aguda. Nos pacientes com EP, a lesão miocárdica pode ocorrer devido a sobrecarga ventricular direita, com consequente dilatação e disfunção ventricular, que podem resultar em isquemia do miocárdio. Níveis elevados de Troponina estão associados a maior risco de morte precoce e eventos adversos relacionados à EP, podendo também ser considerada na triagem de pacientes de baixo risco que sejam candidatos a tratamento domiciliar, devido ao seu alto valor preditivo negativo ⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾.

Ecocardiograma

O Ecocardiograma transtorácico é um método pouco invasivo, indicado na avaliação de disfunção do ventrículo direito, sendo também uma opção de abordagem inicial de pacientes instáveis com suspeita de EP, devido a sua disponibilidade à beira do leito ^(1, 60, 61). Sua principal contribuição é na estratificação dos pacientes de alto risco ^(62, 63). No estudo realizado pela ICOPER (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*), demonstrou-se que a presença de hipocinesia do ventrículo direito no Ecocardiograma é um preditor independente de morte precoce por EP ⁽⁶¹⁾.

Angiotomografia Computadorizada

Os sinais tomográficos indiretos de disfunção do ventrículo direito (VD) e a quantificação da obstrução sanguínea pulmonar são informações que podem ser obtidas pela AngioTC Pulmonar e têm demonstrado correlação com eventos clínicos adversos ou morte precoce nos pacientes com EP.

A dilatação do VD pode ser demonstrada na AngioTC Pulmonar através do aumento da razão entre os diâmetros do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo (VD/VE) ou através da razão volumétrica entre os mesmos. Estudos anteriores demonstraram correlação destes parâmetros com a necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e mortalidade precoce por EP, com evidências de melhor poder discriminatório da mensuração volumétrica em comparação com a medida unidimensional ⁽⁶⁴⁻⁶⁹⁾.

A quantificação da obstrução vascular foi inicialmente proposta por Miller et al e Walsh et al ^(70, 71) na avaliação da EP pela Angiografia, através de um escore numérico baseado na quantificação das falhas de enchimento e consequentes obstruções vasculares decorrentes da EP. Este escore foi posteriormente adaptado e aplicado à AngioTC Pulmonar e apresentou correlação com a gravidade da EP em alguns estudos ⁽⁷²⁻⁷⁷⁾.

O índice de obstrução vascular (IOV) proposto por Qanadli et al ⁽⁷²⁾ se baseia na divisão dos vasos arteriais pulmonares em 20 segmentos (três em cada lobo superior, dois no lobo médio e na língula e cinco em cada lobo inferior). A pontuação se baseia no número de ramos arteriais segmentares acometidos ou, no caso de êmbolos mais proximais (como por exemplo em ramos lobares ou principais), é equivalente ao número de ramos segmentares que ela origina. O fator multiplicador é de um ponto para obstruções parciais e de 2 pontos para oclusões vasculares totais. Nos estudos de Wu et al ⁽⁷⁴⁾, van der Meer et al ⁽⁷⁸⁾ e Rotzinger et al ⁽⁷⁹⁾, o índice proposto por Qanadli demonstrou auxiliar na estratificação de risco e na predição de mortalidade, porém com resultados menos significativos em pacientes com histórico de doença cardiopulmonar pré-existente.

Combinação dos métodos de estratificação de risco

A presença de sinais clínicos de instabilidade hemodinâmica, que incluem hipotensão persistente, choque obstrutivo ou parada cardíaca, define o grupo com alto risco de mortalidade precoce ^(1, 80).

A maioria dos pacientes, no entanto, apresenta-se hemodinamicamente estável no início do quadro, e a avaliação clínica isoladamente não é suficiente para estratificar o risco de mortalidade ou de eventos adversos ^(1, 80). Como resultado, fazse necessária a associação dos dados clínicos a exames laboratoriais e métodos de imagem. O escore de risco proposto por Bova et al ⁽⁸¹⁾ utiliza a combinação de valores de pressão sistólica, frequência cardíaca, dosagem de troponina e sinais tomográficos ou ecocardiográficos de disfunção do VD, e demonstrou correlação com risco de complicações relacionadas à EP ⁽⁸¹⁻⁸³⁾. O escore prognóstico FAST, por sua vez, se baseia na combinação de biomarcadores (H-FABP ou troponina T) com a presença de síncope ou taquicardia para estratificar os pacientes ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Em pacientes sem instabilidade hemodinâmica, mas com sinais ecocardiográficos ou tomográficos de disfunção do VD e elevação da troponina, a terapia fibrinolítica demonstrou menor risco de morte precoce e descompensação hemodinâmica, embora o aumento do risco de complicações hemorrágicas deva ser considerado na decisão da melhor conduta terapêutica ^(87, 88).

3.2 Perfusão sanguínea pulmonar

O equilíbrio entre a ventilação e a perfusão pulmonar permite uma troca eficiente dos gases respiratórios em um pulmão saudável. A rede vascular arterial pulmonar se inicia no tronco da artéria pulmonar e apresenta ramificações sucessivas

até atingir as arteríolas e capilares, que recobrem até 95% da superfície dos alvéolos. Uma fina membrana com cerca de 1µm de espessura separa o ar inalado intraalveolar do compartimento sanguíneo, permitindo a adequada difusão dos gases entre os dois compartimentos ⁽⁸⁹⁾.

A perfusão sanguínea pulmonar constitui, portanto, um pilar fundamental para uma troca gasosa adequada e situações que resultem em um déficit na perfusão podem gerar um desequilíbrio na relação V/Q e culminar com insuficiência respiratória. Diante de sua relevância clínica, a avaliação quantitativa da perfusão sanguínea pulmonar tem sido objetivo de estudo por diversos métodos e técnicas de imagem ao longo das últimas décadas, incluindo métodos com injeção de radioisótopos, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, cada qual com suas vantagens e limitações. Deve-se salientar, no entanto, que a distribuição da perfusão sanguínea pulmonar é influenciada por múltiplos fatores, dentre eles, o ciclo respiratório, o efeito gravitacional, a densidade pulmonar e as características estruturais próprias do pulmão ⁽⁹⁰⁾.

O efeito do ciclo respiratório na perfusão sanguínea pulmonar foi bem demonstrado em estudos prévios com ressonância magnética. Fink et al ⁽⁹¹⁾ relataram um aumento significativo no fluxo sanguíneo pulmonar (FSP) e no volume sanguíneo pulmonar (VSP) durante a expiração quando comparado à inspiração (FSP de 316 vs. 134ml/100ml/min e VSP de 22 vs. 10ml/100ml de volume pulmonar, respectivamente), com resultados semelhantes observados no estudo de Cao et al ⁽⁹²⁾ (FSP de 287 vs. 129mL/100mL/min na expiração e na inspiração, respectivamente). Vale ressaltar, no entanto, que o aumento da perfusão sanguínea pulmonar na expiração em comparação com a inspiração, quando expressa por unidade de volume pulmonar, como nestes estudos, parece ocorrer, em grande parte,

devido a redução do volume pulmonar e não por um aumento significativo no valor absoluto da perfusão sanguínea ⁽⁹⁰⁾.

Um gradiente dorso-ventral na perfusão sanguínea pulmonar também foi demonstrado em estudos prévios com tomografia computadorizada com feixe de elétrons (*electron beam CT*, EBCT), cintilografia, SPECT e ressonância magnética em voluntários saudáveis, sendo observada maior perfusão nas regiões dependentes (região dorsal) do que nas regiões não dependentes (região ventral) nos exames adquiridos em decúbito dorsal ⁽⁹³⁻⁹⁶⁾.

Estudos publicados na década de 1960 utilizando injeção de radioisótopos (Xenônio-133), destacaram o efeito da gravidade na distribuição da perfusão pulmonar ⁽⁹⁷⁻¹⁰¹⁾, sendo proposto por West et al ⁽¹⁰²⁾ um modelo de três zonas gravitacionais no pulmão, definidas pelas diferenças entre a pressão alveolar, pressão arterial pulmonar e pressão venosa pulmonar em cada uma destas zonas. Estudos posteriores com outros métodos de imagem, no entanto, incluindo a ressonância magnética, destacaram a influência da diferença na densidade pulmonar entre as regiões dependentes e não dependentes do pulmão na quantificação da perfusão pulmonar e demonstraram que, quando corrigida pela densidade pulmonar (e expressa por unidade de massa pulmonar), a perfusão sanguínea apresenta diferenças menos significativas entre as três zonas ^(90, 103).

Adicionalmente, a presença de significativa heterogeneidade na distribuição da perfusão mesmo em planos isogravitacionais do pulmão foi demonstrada por estudos utilizando injeção de microesferas e de SPECT. Posteriormente observou-se que a estrutura anatômica pulmonar é um fator determinante para a distribuição da perfusão (104-110). O fluxo sanguíneo pulmonar distribui-se através das sucessivas ramificações vasculares até atingir a rede capilar, e sua disposição é independente do plano

gravitacional. Modelos computacionais anatômicos da vascularização arterial pulmonar foram criados por Tawhai et al e Burrowes et al ^(111, 112), baseados em exames de Tomografia Computadorizada de seres humanos, e puderam demonstrar com alta resolução espacial a minuciosa geometria da rede vascular pulmonar.

3.3 Tomografia Computadorizada de Dupla Energia (TCDE)

3.3.1 Conceitos gerais

Cada elemento, a depender de seu número atômico (z), possui um comportamento único e previamente conhecido quando exposto a diferentes quantidades de energia de raio-X. Quanto maior o número atômico, maior é a diferença de absorção entre os níveis alto e baixo de energia. Sendo assim, elementos com diferentes números atômicos, como por exemplo o cálcio e o iodo (Tabela 2), embora possam ter coeficientes de atenuação semelhantes em um determinado nível de energia, podem ser facilmente distinguidos quando analisados em dois níveis energéticos diferentes (Figura 1) ⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾.

Material	Elementos químicos (z)
Ar	Oxigênio (8), Nitrogênio (7)
Água	Hidrogênio (1), Oxigênio (8)
Tecidos moles	Hidrogênio (1), Carbono (6), Oxigênio (8), Nitrogênio (7)
Osso	Cálcio (20)
Meios de contraste	Bário (56), Iodo (53), Gadolínio (64)

Tabela 2 Número atômico dos principais elementos que compõem os materiais vistos nos exames de imagem
O valor da atenuação de cada voxel nas imagens obtidas pela Tomografia Computadorizada (TC) corresponde à soma da atenuação de cada um dos materiais que compõem aquele volume, multiplicadas pelas suas respectivas frações. Ao analisarmos as imagens de um mesmo voxel em diferentes níveis energéticos, e sendo previamente conhecidos os coeficientes de atenuação dos materiais que o compõem em cada nível de energia, é possível, a partir de algoritmos matemáticos, estimar a sua composição. Como resultado, podem-se gerar imagens removendo-se ou adicionando-se cada um dos materiais, assim como estimar as suas respectivas densidades naquele determinado volume ^(8, 11, 115-118).



Materiais com elevado número atômico, como o iodo, apresentam aumento mais significativo da atenuação em níveis mais baixos de energia, enquanto a água, composta por elementos de baixo número atômico, apresenta variação praticamente nula. (Fonte: adaptado de Ohana et al ⁽¹¹⁴⁾).

Figura 1. Ilustração esquemática da variação do coeficiente de atenuação de diferentes materiais (iodo, cálcio e água) em diferentes níveis de energia (keV).

3.3.2 Princípios técnicos

Os tomógrafos convencionais utilizam uma fonte única de radiação e um canal de detectores, resultando na aquisição das imagens em um nível único de energia. Para se adquirir as imagens em mais de um nível energético sem que sejam necessárias duas aquisições consecutivas, foi necessário o desenvolvimento de novas técnicas que resultaram nos atuais aparelhos de TCDE (Figura 2) ^(113, 118).



A: Técnica de dupla-fonte, com uma fonte com alta energia (140 kVp) e outra com baixa energia (80-100 kVp). B: Técnica de rápida alternância de kVp, com uma única fonte que alterna entre baixa e alta energia (80 / 140 kVp). C: Técnica com detectores multi-camadas, com uma única fonte e duas camadas de detectores, em que a camada superficial (A) captura informações dos fótons de baixa energia e a camada profunda (B) captura informações dos fótons de alta energia. (Fonte: adaptado de Patino et al ⁽¹¹⁵⁾).



A técnica de dupla-fonte (*Dual Source*) utiliza dois conjuntos de tubos de raios-X e canais de detectores posicionados ortogonalmente, que apresentam rotação simultânea e funcionam em diferentes níveis de energia, gerando duas séries de imagens ⁽¹¹⁹⁾. Esta técnica permite a calibração independente da corrente do tubo (mA) para cada nível energético, o que otimiza a dose de radiação e a relação sinal ruído nas imagens. As principais desvantagens incluem a limitação do campo de visão de um dos detectores (33 cm) e a necessidade de correção da radiação espalhada gerada pela disposição ortogonal dos feixes de radiação ^(118, 119).

A técnica de rápida alternância de kVp (*Rapid kVp switching*) utiliza uma fonte e um único canal de detectores, porém é capaz de alternar de forma rápida (em intervalos inferiores a 1ms) entre diferentes níveis de kV (quilovoltagem). As aquisições são, portanto, quase simultâneas, não têm restrição no campo de visão e têm a vantagem de permitir a aplicação dos algoritmos de decomposição material. As principais desvantagens incluem a sobreposição dos espectros energéticos e a impossibilidade de modular de forma individual a corrente do tubo dos diferentes níveis de energia ^(113, 118).

O modelo de detectores multi-camadas (*Multilayer*) utiliza um único tubo de raio-X e duas camadas de detectores, que são capazes de separar a radiação proveniente do tubo em canais de alta e baixa energia através de cintiladores. Esta técnica permite a aquisição simultânea das imagens, porém são susceptíveis à sobreposição do espectro energético ^(113, 118).

3.3.3 Avaliação da perfusão sanguínea pulmonar pela TCDE

Nos protocolos de AngioTC Pulmonar adquiridos com a técnica de dupla energia, a aplicação de algoritmos de decomposição material permite a geração de imagens com a distribuição do iodo nos pulmões, que pode ser demonstrada através de mapas coloridos (Figura 3). Áreas com déficit perfusional podem ser identificadas através da análise visual destes mapas, assim como podemos realizar uma análise quantitativa da densidade de iodo nos pulmões ⁽¹¹⁵⁾.



Ilustração do mapa de iodo pela TCDE em dois pacientes. Em A, a distribuição do iodo nos pulmões é representada por cores quentes, indicando uma perfusão sanguínea pulmonar normal. Em B (paciente com EP bilateral), destacam-se as extensas áreas de redução da densidade de iodo em ambos os pulmões, representadas pelas cores frias. A densidade média de iodo no pulmão total foi de 2,1 mg/ml no paciente da imagem A e de 0,9 mg/ml no paciente da imagem B.

Figura 3. Mapa de distribuição do iodo em AngioTC pulmonar adquirida com técnica de dupla energia

O mapa de iodo obtido pela TCDE é uma representação da distribuição do iodo presente na microcirculação sanguínea pulmonar. Embora não seja uma análise dinâmica do fluxo sanguíneo, estudos experimentais e clínicos sugerem que ela está diretamente relacionada à perfusão sanguínea pulmonar ^(22, 120-122).

Uma significativa correlação entre o volume sanguíneo pulmonar perfundido estimado pela TCDE e o fluxo sanguíneo pulmonar estimado pela TC dinâmica foi demonstrada em modelos animais de oclusão vascular e de lesão pulmonar aguda (22, 120)

Thieme et al ^(121, 122) demonstraram significativa correlação do mapa de distribuição de iodo pela TCDE com o estudo da perfusão pulmonar através da cintilografia pulmonar e do SPECT/CT. A sensibilidade e especificidade da TCDE na detecção de déficits perfusionais foi de 75% e 80%, respectivamente, utilizando-se a

cintilografia pulmonar como padrão de referência e de 75,7% e 98,2%, respectivamente, utilizando-se como referência o SPECT/CT (Figura 4).



Paciente com histórico de tromboembolismo pulmonar crônico. Perfusão sanguínea pulmonar pelo SPECT/CT (A) e mapa de iodo pela TCDE (B), ambos demonstrando área com déficit perfusional na periferia do lobo pulmonar superior direito. Em B, é possível mensurar a densidade média de iodo na região de interesse (ROI) colocada na área hipoperfundida e comparar com a área de perfusão normal (0,2 mg/ml vs. 2,9 mg/ml). Exames realizados na mesma data

Figura 4. Perfusão sanguínea pulmonar por SPECT/CT e Mapa de iodo pela TCDE

Perfusão sanguínea pulmonar pela TCDE na EP

A quantificação das áreas com baixa densidade de iodo (e, portanto, com déficit perfusional) pela TCDE foi proposta através de diferentes escores visuais ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ e através da mensuração volumétrica destas áreas ^(17, 18), e demonstraram correlação significativa com alguns parâmetros de gravidade da EP.

Chae et al e Zhou et al ^(14, 15) utilizaram em seus estudos um escore visual dividindo-se cada pulmão em 10 segmentos e graduando-se a perfusão em cada um deles em uma escala de 0-2, sendo 0 correspondente à perfusão normal; 1 à redução moderada da perfusão; e 2 à redução acentuada ou ausência de perfusão. Este

escore demonstrou boa correlação com o índice de obstrução vascular e com a relação VD/VE pela AngioTC.

O escore proposto por Thieme et al ⁽¹⁶⁾, por sua vez, divide o pulmão em seis lobos (lobos superiores e inferiores, lobo médio e língula), graduando-se cada um deles de 0-5, de acordo com a presença e a extensão do defeito perfusional (0 – ausência de defeito perfusional; 1 – 1-25%; 2 – 26-50%; 3 – 51-75%; 4 – 76-99%; 5 – 100%). Neste estudo envolvendo 63 pacientes com EP, houve correlação do escore com o índice de obstrução vascular e com a relação VD/VE, assim como com indicadores clínicos e laboratoriais, como a PaO₂ e a troponina I.

A quantificação volumétrica das áreas com déficit perfusional no pulmão foi estudada por Bauer et al e Apfaltrer et al. No estudo de Bauer et al ⁽¹⁷⁾, envolvendo 53 pacientes com EP, houve correlação do volume do defeito perfusional com a relação VD/VE pela CT. Já no estudo de Apfaltrer et al ⁽¹⁸⁾, em um grupo de 60 pacientes com EP, um maior volume de defeito perfusional foi observado nos pacientes com evolução clínica adversa.

Estudos com análise da perfusão sanguínea pulmonar global (Perfused Blood Volume, PBV) também sugeriram contribuir na estratificação de risco da EP. A mensuração da PBV global foi realizada através da medida do valor do realce do parênquima pulmonar total em UH, que pode ser analisado de forma absoluta ou como um valor relativo normalizado pelo realce vascular. O realce do parênquima, por sua vez, foi extraído a partir do algoritmo de decomposição tri-material, e corresponde à atenuação do parênquima que é atribuída ao iodo (excluindo-se o tecido e o ar), podendo ser considerada equivalente à densidade do iodo dentro de um determinado volume pulmonar (^{113, 123)}. No estudo de Sakamoto et al (¹⁹⁾, 72 pacientes com EP foram retrospectivamente divididos em 3 grupos de risco (baixo.

intermediário e alto) e foi demonstrada diferença significativa no PBV global entre os grupos, enquanto o grupo de baixo risco não apresentou diferença significativa em relação aos pacientes com resultado negativo para EP. No estudo de Meinel et al ⁽²¹⁾, foram analisados retrospectivamente os exames de 71 pacientes com diagnóstico de EP e sem comorbidades cardiopulmonares. Pacientes com PBV global inferior a 60% apresentaram maior risco de necessidade de internação em UTI, com valor preditivo positivo de 47% e valor preditivo negativo de 89%. Houve também correlação negativa entre o parâmetro global da TCDE e o índice de obstrução vascular (r = -0,46) e a relação VD/VE (r = -0,52).

4 MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento

Trata-se de um estudo coorte prospectivo, observacional, unicêntrico e não randomizado, conduzido no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

4.2 Ética

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do InCor-HCFMUSP (SDC InCor: 4175/15/002) e pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) sob n° 42662915.1.0000.0068 (Anexos A e B). Esta investigação seguiu as diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos em vigor no Brasil ⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾.

Todos os participantes foram informados a respeito dos objetivos e métodos do estudo e incluídos no estudo após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo C).

4.3 Casuística

No período entre abril de 2016 e julho de 2019, foram convidados a participar do estudo os pacientes do complexo do Hospital das Clínicas da FMUSP, consecutivamente encaminhados ao setor de Tomografia Computadorizada do Instituto de Radiologia com suspeita clínica de EP e solicitação de AngioTC Pulmonar.

Os critérios de inclusão foram:

- I. Idade maior que 18 anos;
- II. Suspeita clínica de EP.

Os critérios de exclusão foram:

- I. Exames com atenuação inferior a 200 UH no tronco pulmonar na TCDE;
- Exames com limitações técnicas que impediram o pós-processamento das imagens.

Todos os exames foram realizados com o protocolo de Dupla Energia (TCDE). Para a análise da perfusão sanguínea global, os 60 pacientes que apresentaram resultado positivo para EP foram avaliados clinicamente e acompanhados até o desfecho clínico.

Para a análise da perfusão sanguínea dos lobos pulmonares, fatores não relacionados à EP e que pudessem influenciar na perfusão regional foram excluídos (figura 5). Os exames negativos para EP foram analisados para avaliar o padrão de distribuição da perfusão pelos lobos pulmonares em pacientes sem evidências de obstruções vasculares e os exames positivos foram analisados para avaliar a correlação entre a perfusão do lobo pulmonar e o índice de obstrução vascular regional.



Figura 5. Casuística de pacientes

4.4 Avaliação clínica

Os pacientes foram entrevistados e avaliados clinicamente, sendo preenchido o questionário com os critérios clínicos do sPESI (tabela 3). Informações clínicas incluindo as comorbidades e o uso de anticoagulação em dose terapêutica previamente à realização do exame foram registradas. Os pacientes com resultado positivo para EP foram acompanhados e receberam o tratamento anticoagulante preconizado pelos respectivos departamentos de origem.

Tabela 3 Questionário sPESI

Fatores Preditores	Pontuação
Idade > 80 anos	0 1
Antecedente Oncológico	0 1
Doença Cardiopulmonar Crônica	0 1
Frequencia Cardíaca ≥110	0 1
PAS < 100 mm Hg	0 1
Saturação de Oxigênio < 90%	0 1

Após 90 dias do diagnóstico, as informações a respeito da evolução clínica dos pacientes foram coletadas através da revisão do prontuário médico digital e/ou de entrevista telefônica, conforme necessário. Os desfechos clínicos dos pacientes foram definidos como: 1) alta hospitalar sem intercorrências, sem necessidade de internação em UTI ou novas internações, 2) internação em UTI não relacionada a EP, 3) internação em UTI decorrente da EP, 4) readmissão hospitalar decorrente da EP em até 90 dias, 5) óbito não relacionado a EP e 6) óbito relacionado à EP. Foram considerados no grupo de desfecho clínico favorável os pacientes do grupo 1 e no grupo do desfecho clínico desfavorável os pacientes dos grupos 3 e 6.

4.5 Protocolo de aquisição das imagens da Tomografia Computadorizada

Os exames foram realizados no tomógrafo Discoverytm CT750HD (GE Healthcare) e adquiridos com técnica de dupla energia com rápida alternância de kVp. Foram utilizados os seguintes parâmetros: voltagem do tubo de 140kVp e 80kVp, corrente do tubo de 630 mA, tempo de rotação de 0,5 s, colimação de 64 x 0,625 mm e pitch de 1.375. Foi aplicado o protocolo de Angiotomografia Computadorizada de Artérias Pulmonares, com injeção intravenosa de 1ml/kg de meio de contraste iodado não iônico (iobitridol - Henetix 300; Guerbet, Villepinte, França) a uma concentração de 300mg/ml e fluxo de 4ml/s, seguido de 50ml de solução fisiológica. Foi utilizada a técnica de "bolus-tracking", com início da aquisição das imagens sete segundos após a atenuação do contraste atingir 100 UH no tronco da artéria pulmonar. As imagens foram adquiridas na direção caudo-cranial. Todos os pacientes foram orientados a realizar preferencialmente apneia inspiratória (inspiração não profunda) durante a aquisição das imagens, porém aqueles sem condições clínicas de manter a apneia foram orientados a manter uma respiração lenta e superficial durante o exame.

4.6 Análise das imagens da Tomografia Computadorizada

4.6.1 Quantificação e localização dos êmbolos vasculares

A quantificação da obstrução vascular regional foi realizada através de análise semiquantitativa, que foi adaptada do índice de obstrução vascular (IOV) proposto por Qanadli et al ⁽⁷²⁾ e calculada para cada lobo pulmonar (IOV_{lobar}). A árvore vascular pulmonar foi dividida de acordo com o número de artérias segmentares presentes em cada lobo pulmonar (três no lobo superior direito, cinco no lobo superior esquerdo – incluindo a língula, dois no lobo médio e cinco em cada lobo inferior, totalizando 20 artérias segmentares no pulmão total). O IOV_{lobar} foi calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$IOV lobar = \{ [\sum (n \times d)/t] \times 100 \}$$

onde *n* corresponde ao número de artérias segmentares, *d* o grau de obstrução (0, vaso patente; 1, oclusão parcial; 2, oclusão total) e *t* o score máximo atingível em

cada lobo - seis para o lobo superior direito, dez para o lobo superior esquerdo, quatro para o lobo médio, dez para cada lobo inferior. Êmbolos localizados em vasos centrais receberam pontuação equivalente ao número de ramos segmentares que ele origina e um êmbolo subsegmentar foi considerado equivalente a uma oclusão parcial de um ramo segmentar. A pontuação final mínima foi de 0% (ausência de obstruções) e máxima de 100% para cada lobo.

Os índices de obstrução vascular foram ainda categorizados em 3 grupos: (1) sem obstrução (pontuação = 0), (2) IOV_{Iobar} entre 1 e 50% e (3) IOV_{Iobar} acima de 50%.

Quanto a localização, os êmbolos localizados em ramos arteriais segmentares ou subsegmentares foram classificados como periféricos e todos os ramos mais proximais, incluindo os ramos lobares / interlobares, artérias principais e no tronco pulmonar, foram considerados êmbolos centrais.

4.6.2 Avaliação dos sinais tomográficos de sobrecarga do ventrículo direito

Foram realizadas medidas do maior diâmetro axial do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo (plano perpendicular ao septo interventricular, entre a borda interna do septo e a parede livre do ventrículo), no plano axial (figura 6), seguidas do cálculo da razão entre as duas medidas (VD/VEaxial).



Medida dos maiores diâmetros axiais do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo na imagem da TC no plano axial

Figura 6. Medida dos diâmetros dos ventrículos cardíacos pela AngioTC Pulmonar

As medidas dos volumes do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo foram obtidas de forma semi-automatizada a partir das imagens da AngioTC Pulmonar, utilizando-se um software dedicado para análise do coração (CardIQ Function Express, GE Healthcare®, figura 7), e posteriormente foi realizado o cálculo da razão entre os dois volumes (VD/VEvol).



Medidas semi-automatizadas dos volumes do ventrículo esquerdo (A) e do ventrículo direito (B), utilizando-se software dedicado para análise do coração (CardIQ Function Express GE Healthcare®).

Figura 7. Medida dos volumes dos ventrículos cardíacos pela AngioTC Pulmonar

4.7 Quantificação da perfusão sanguínea pulmonar pela TCDE

Para se obter a estimativa da perfusão sanguínea pulmonar pela TCDE, o pósprocessamento das imagens ocorreu em duas etapas. Primeiramente, foi utilizada uma estação de trabalho com software dedicado (GSI viewer, GE Healthcare®) para gerar uma nova série de imagens correspondente ao mapa da distribuição de iodo, em formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*).

Posteriormente, a série original da AngioTC Pulmonar e a série derivada do mapa de iodo foram transferidas para o software multi-plataforma *3D Slicer* (versão 4.8.1) ⁽²⁴⁾ (http://www.slicer.org). Dentro deste programa, o mapa da segmentação dos lobos pulmonares foi obtido de forma semi-automática no módulo *Pulmonary Lobe Segmentation* contido na plataforma *Chest Imaging Platform (CIP, Applied Chest Imaging Laboratory; Boston, Massachusetts, USA*), a partir da demarcação de alguns

pontos de referência nas fissuras interlobares (entre 5 e 10 pontos) na série original da AngioTC Pulmonar. A volumetria e a massa pulmonar global (pulmão total) e regional (por lobo pulmonar) foram obtidas no módulo *Parenchymal Analysis* desta mesma plataforma (figura 8).



Mapa da segmentação dos lobos pulmonares (A-C), obtido de forma semi-automática, desenhando-se alguns pontos de referência nas fissuras pulmonares. A análise do parênquima permitiu a obtenção da atenuação média, volumetria e massa pulmonar (total, por lateralidade e por lobo pulmonar - gráficos D, E e F). Em G, histograma da densidade pulmonar. Módulo *Chest Imaging Platform* (3D Slicer).

Figura 8. Mapa da segmentação lobar pulmonar

Para se obter a densidade média de iodo nos pulmões (do pulmão total e dos lobos pulmonares), foi utilizado o módulo de extensão *Radiomics (3D Slicer),* aplicando-se o mapa da segmentação pulmonar para delimitar o volume de interesse do mapa de iodo (Figura 9). A partir destes dados, foram gerados dois parâmetros de perfusão sanguínea pulmonar, PBVv e PBVm, baseados no volume e na massa pulmonar, respectivamente.



Imagens axiais do mapa de segmentação dos lobos pulmonares (A), do mapa de iodo em escala de cinzas (B) e da fusão perfeita das duas imagens (C), que permitiram restringir o volume de interesse para cada lobo pulmonar.

Figura 9. Imagem de fusão do mapa de segmentação dos lobos com o mapa de iodo pulmonar

PBVv

A densidade média de iodo nos pulmões, em mg/ml, corresponde a quantidade total de iodo presente nos pulmões dividido pelo volume pulmonar. Para se obter uma estimativa relativa do volume sanguíneo perfundido por unidade de volume pulmonar, baseando-se no método aplicado em estudos anteriores ^(20, 21), a densidade média de iodo no parênquima pulmonar (mg/ml) foi normalizada pela densidade média de iodo no tronco da artéria pulmonar (mg/ml), sendo expressa em porcentagem (%) e definida pela equação:

$$PBVv, \% = \frac{(densidade \ de \ iodo \ par \hat{e}nquima \ pulmonar, mg/ml)}{(densidade \ de \ iodo \ tronco \ pulmonar, \ mg/ml)} \ x \ 100$$

Considerando-se que o volume pulmonar é composto principalmente por 3 materiais: ar, tecido e sangue e que o contraste iodado tem distribuição majoritariamente extracelular na fase da aquisição do exame (ou seja, apenas no sangue), ao considerarmos a densidade de iodo no tronco pulmonar como valor de

referência para a densidade média de iodo no sangue presente na microcirculação pulmonar, podemos inferir que o parâmetro PBVv é uma estimativa da porcentagem ou da fração do volume pulmonar que é atribuída ao volume sanguíneo perfundido.

PBVm

Para se obter a estimativa da perfusão pulmonar expressa por unidade de massa pulmonar, o PBVv foi dividido pela densidade pulmonar (massa / volume pulmonar) e expresso em ml/100g, conforme a equação:

$$PBVm, ml/100g = \frac{(PBVv/100) \ x \ volume \ pulmonar \ (ml)}{massa \ pulmonar \ (g)} \ x \ 100$$

Os parâmetros PBVv e PBVm foram utilizados na análise regional dos lobos pulmonares e na análise global da perfusão sanguínea pulmonar.

4.8 Análise Estatística

As variáveis qualitativas são apresentadas por meio de tabelas de frequências absolutas (n) e percentuais (%) e as variáveis quantitativas são resumidas por meio das medidas descritivas: mediana e intervalo interquartil (IIQ).

Para a comparação de dois grupos em relação a uma variável quantitativa, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney e para mais de dois grupos foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de teste *post-hoc* para comparação pareada das variáveis, utilizando a correção de Bonferroni. O teste do Chi-quadrado e o teste exato de Fisher foram considerados para avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre variáveis quantitativas.

Na análise da perfusão regional dos lobos pulmonares pela TCDE, modelos de regressão linear foram utilizados para analisar a relação entre a segmentação dos lobos e os parâmetros da perfusão pela TCDE. A capacidade preditiva da perfusão lobar na diferenciação do grau de obstrução vascular regional foi analisada através da curva ROC e a qualidade da discriminação foi avaliada pela área abaixo da curva (AUC).

Na análise do PBVv e PBVm globais, foi realizada a análise de correlação destes parâmetros com os parâmetros clínicos e as medidas tomográficas de sobrecarga ventricular direita, e todos os parâmetros foram analisados quanto à correlação com o desfecho clínico, com cálculo das razões de chances (Odds Ratio, OR) e o intervalo de confiança (IC95%).

Variáveis com associação significativa com o desfecho clínico na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada para avaliar modelos de combinação de covariáveis com valor de *p* significativo.

Para encontrar pontos de corte para as variáveis da TCDE, com o intuito de estratificar os pacientes pelo desfecho clínico, foram ajustadas curvas ROC, com escolha de pontos de corte através da análise de sensibilidade e especificidade, baseado no índice de Youden ⁽¹²⁷⁾ e avaliação da qualidade da discriminação avaliada pela AUC. A comparação das curvas foi realizada pelo método descrito por DeLong ⁽¹²⁸⁾.

Para todas as análises foi considerado significativo um valor de p < 0,05. A análise dos dados foi realizada no software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 20.0. Armonk, NY: IBM Corp). O software Medcalc (MedCalc Software, Ostend, Belgium, Versão 20.027) foi utilizado para a comparação das curvas ROC. O software GraphPad Prism (GraphPad Software – La Jolla, CA, USA) foi utilizado para a criação dos gráficos.

5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

Dentre os 209 pacientes com suspeita clínica de EP, 29% (60/209) apresentaram resultado positivo na AngioTC Pulmonar. Cerca de dois terços eram do sexo feminino (67,5%, 141/209) e a idade mediana foi de 52 anos. Os demais dados demográficos estão descritos na tabela 4.

Características	Total	Negativos para EP	Positivos para EP	p-valor*
Número de casos	209 (100)	149 (71)	60 (29)	
Sexo Feminino Masculino	141 (67,5) 68 (32,5)	100 (67) 49 (33)	41 (68) 19 (32)	1,000
Idade (anos), Mediana (IIQ)	52 (35 - 65)	51 (35 - 65)	53 (33 - 68)	0,615
Grupos etários ≤35 anos 36-64 anos ≥65 anos	57 (27) 95 (46) 57 (27)	39 (26) 72 (48) 38 (26)	18 (30) 23 (38) 19 (32)	0,397

 Tabela 4 Características demográficas dos pacientes com suspeita de EP

Nota - Os dados correspondem ao número (%) dos pacientes, exceto quando descrito de outra forma. * p-valor refere-se aos negativos vs. positivos para EP

5.1 Análise regional da perfusão sanguínea dos lobos pulmonares pela TCDE

Para a avaliação da perfusão dos lobos pulmonares, foram analisados 151

exames, sendo 68% negativos (103/151) e 32% (48/151) positivos para EP.

5.1.1 Perfusão lobar nos exames negativos para EP

Na tabela 5, podemos observar as características tomográficas quantitativas e

da perfusão regional dos lobos pulmonares dos 103 exames negativos para EP.

N=103	Volume	Massa	Densidade	PBVv,	PBVm,
	Pulmonar, ml	Pulmonar, g	Pulmonar, g/ml	%	ml/100g
LSD	649	186	0,28	15,8	53,9
	(522-887)	(161-218)	(0,23-0,32)	(11,5-20,3)	(45,3-67,6)
LM	355	91	0,24	11,4	45,0
	(285-452)	(70-107)	(0,20-0,28)	(8,7-14,4)	(36,8-53,7)
LID	788	231	0,30	15,0	45,9
	(543-1047)	(189-284)	(0,25-0,38)	(10,6-17,7)	(36,0-56,2)
LSE	789	225	0,26	13,8	49,8
	(669-1089)	(191-263)	(0,22-0,32)	(10,4-18,0)	(40,6-60,8)
LIE	657	201	0,32	13,8	43,6
	(437-912)	(160-250)	(0,26-0,38)	(10,4-18,7)	(35,9-54,5)
PD	1760	501	0,28	14,9	48,7
	(1445-2384)	(422-606)	(0,23-0,33)	(10,4-18,0)	(39,6-60,2)
PE	1455	413	0,28	14,5	46,4
	(1161-1987)	(359-495)	(0,25-0,34)	(10,6-18,2)	(38,0-57,7)
Total	3147	939	0,28	14,6	47,8
	(2590-4301)	(800-1094)	(0,24-0,34)	(10,5-18,1)	(38,8-58,6)

Tabela 5 Parâmetros tomográficos quantitativos e da perfusão lobar dos exames negativos para EP

Nota – Os dados correspondem à mediana (IIQ). LSD, lobo superior direito; LM, lobo médio; LID, lobo inferior direito; LSE, lobo superior esquerdo; LIE, lobo inferior esquerdo; PD, pulmão direito; PE, pulmão esquerdo; Total, pulmão total

Foi observada uma diferença significativa na densidade pulmonar entre os lobos (p < 0,001), sendo menor no lobo médio em comparação com os lobos inferiores (p < 0,001) e com o lobo superior direito (p = 0,007). O lobo inferior esquerdo apresentou a maior densidade, sendo esta diferença significativa em comparação com todos os lobos, exceto o lobo inferior direito (p < 0,05). O lobo inferior direito

também apresentou densidade significativamente maior que o lobo superior esquerdo (p = 0,030) e o lobo médio. Não houve diferença significativa nas demais análises pareadas.

O lobo médio apresentou PBVv significativamente menor que todos os demais lobos pulmonares (p < 0,001). Foi observada uma diferença não significativa no PBVv dentre os demais lobos pulmonares, com um valor discretamente maior nos lobos superior e inferior do pulmão direito comparado aos lobos superior e inferior do pulmão esquerdo (p = 0,185) (Figura 10). A análise de regressão linear está detalhada na tabela 6.



Gráfico *Boxplot* com diagrama de dispersão de pontos ilustrando a variação do PBVv nos lobos pulmonares de exames negativos para EP. O lobo médio apresentou PBVv significativamente menor do que todos os demais lobos pulmonares (p<0,001).



	Coeficiente de regressão B	Coeficiente de regressão padronizado β	p-valor
Intercepto (ref LID)	15,118		<0,001
LSD	1,230	0,084	0,119
LM	-3,376	-0,232	<0,001
LSE	-0,661	-0,045	0,402
LIE	0,037	0,003	0,963

Tabela 6 Perfusão regional dos lobos pulmonares negativos para EP - PBVv

Nota – Modelo de regressão linear. Ref, lobo de referência

O gráfico de dispersão da figura 11 demonstra a relação entre o PBVv regional e a densidade pulmonar em uma análise que incluiu todos os lobos pulmonares dos pacientes negativos para EP. O coeficiente de correlação (*rho*) foi de 0,57 (p < 0,001).



Gráfico de dispersão ilustrando a correlação entre o PBVv regional e a densidade pulmonar nos lobos pulmonares. *rho* = 0,57, p < 0,001.

Figura 11. Gráfico de dispersão da relação entre o PBVv e a densidade pulmonar nos lobos pulmonares de exames negativos para EP

A análise da variável PBVm está apresentada na figura 12 e tabela 7. Os maiores valores do PBVm foram observados nos lobos superiores, porém apenas foi significativo no lobo superior direito (p < 0,001 na comparação com o lobo médio e lobo inferior esquerdo e p = 0,002 na comparação com o lobo inferior direito).



Gráfico *Boxplot* com diagrama de dispersão de pontos ilustrando a variação do PBVm nos lobos pulmonares de exames negativos para EP. O lobo superior direito apresentou PBVm significativamente maior que os lobos inferiores e o lobo médio (p<0,05).



	Coeficiente de regressão B	Coeficiente de regressão padronizado β	p-valor
Intercepto (ref LID)	48,551		<0,001
LSD	9,529	0,205	<0,001
LM	-1,138	-0,024	0,655
LSE	4,041	0,087	0,113
LIE	-0,983	-0,021	0,699

Tabela 7 Perfusão regional dos lobos pulmonares negativos para EP - PBVm

Nota – Modelo de regressão linear; ref = lobo de referência.

5.1.2 Perfusão lobar x índice de obstrução vascular nos exames positivos

para EP

A maioria dos exames positivos para EP apresentaram êmbolos vasculares em dois ou mais lobos pulmonares (36/48, 75%). O lobo mais frequentemente acometido foi o lobo inferior direito (41/48, 85,4%), como pode ser observado na tabela 8.

Tubera e Biotribulção dos emborios vasouraros nos exames positivos para Er	Tabela 8	Distribuição	dos êmbolos	vasculares nos	exames	positivos	para EP
---	----------	--------------	-------------	----------------	--------	-----------	---------

	Exames positivos para EP (N=48)
Número de lobos com êmbolos vasculares por exame	
1	12 (25,0)
2	9 (18,8)
3	7 (14,6)
4	5 (10,4)
5	15 (31,3)
Localização do êmbolo vascular	
LSD	27 (56,3)
LM	21 (43,8)
LID	41 (85,4)
LSE	26 (54,2)
LIE	31 (64,6)

Nota – Os dados correspondem ao número (%) dos exames. LSD, lobo superior direito; LM, lobo médio; LID, lobo inferior direito; LSE, lobo superior esquerdo; LIE, lobo inferior esquerdo

Dentre os 240 lobos pulmonares dos 48 exames positivos para EP, foram detectados êmbolos vasculares em 146 lobos (60,8%). O IOV_{lobar} pontuou entre 1-50% na maioria dos lobos (44,2%, 106/240) e acima de 50% em 16,7% dos lobos (40/240). Em relação à localização dos êmbolos, dentre os lobos que continham algum grau de obstrução vascular, quase dois terços apresentaram apenas êmbolos periféricos (64,4%, 94/146). A maioria dos demais lobos apresentaram êmbolos centrais e periféricos (32,2%, 47/146) e apenas uma pequena porcentagem apresentou apenas êmbolos centrais (3,4%, 5/146). A distribuição por lobo pulmonar está descrita na tabela 9.

Tabela 9 Indice de obstrução vascular	r (IOV _{lobar}) e distribuição dos êmbolos
vasculares nos lobos pulmonares	

	LSD	LM	LID	LSE	LIE
IOV _{lobar} 0 1-50% ≥50%	21 (43,8) 19 (39,6) 8 (16,7)	27 (56,3) 10 (20,8) 11 (22,9)	7 (14,6) 31 (64,6) 10 (20,8)	22 (45,8) 19 (39,6) 7 (14,6)	17 (35,4) 27 (56,3) 4 (8,3)
Localização do êmbolo Central Periférico Central e Periférico	1 (3,7) 17 (63,0) 9 (33,3)	2 (9,5) 12 (57,1) 7 (33,3)	0 (0,0) 26 (63,4) 15 (36,6)	2 (7,7) 18 (69,2) 6 (23,1)	0 (0,0) 21 (67,7) 10 (32,3)

Nota – Os dados correspondem ao número (%) de lobos.

Nos lobos pulmonares com IOV_{lobar} entre 1-50%, houve predomínio de êmbolos localizados apenas em ramos periféricos (79,2%, 84/106) e somente 1 lobo apresentou êmbolos exclusivamente centrais, e os demais lobos apresentaram êmbolos centrais e periféricos (19,8%, 21/106). Nos lobos pulmonares com IOV_{lobar} > 50%, a presença de êmbolos periféricos e centrais foi predominante (65%, 26/40), seguidos de êmbolos somente periféricos (25%, 10/40) e êmbolos somente centrais (10%, 4/40) (figura 13).



Gráfico de barras ilustrando a distribuição dos êmbolos pulmonares nos grupos com baixo e alto índice de obstrução vascular (IOV_{lobar})

Figura 13. Localização dos êmbolos pulmonares de acordo com a pontuação no índice de obstrução vascular

Na tabela 10 estão os parâmetros tomográficos quantitativos e da perfusão por

lobo pulmonar dos exames positivos para EP.

	Volume	Massa	Densidade	PBVv,	PBVm,
	Pulmonar, ml	Pulmonar, g	Pulmonar, g/ml	%	ml/100g
LSD	669	184	0,26	14,4	50,5
	(512-858)	(156-201)	(0,23-0,30)	(10,6-17,6)	(42,1-58,0)
LM	323	83	0,24	9,7	40,3
	(281-422)	(69-93)	(0,21-0,27)	(8,0-11,9)	(32,2-46,6)
LID	730	216	0,29	13,1	40,0
	(502-933)	(181-247)	(0,25-0,39)	(9,0-15,8)	(31,0-47,2)
LSE	842	215	0,26	13,3	46,3
	(710-982)	(187-242)	(0,23-0,32)	(9,6-16,6)	(40,0-55,1)
LIE	639	186	0,31	13,1	41,1
	(469-826)	(165-211)	(0,25-0,37)	(9,9-15,5)	(32,6-48,8)
PD	1764	469	0,26	13,3	44,1
	(1464-2099)	(422-528)	(0,24-0,34)	(9,3-15,0)	(34,9-51,2)
PE	1481	398	0,28	12,7	43,0
	(1255-1713)	(353-466)	(0,24-0,33)	(9,9-16,0)	(36,2-52,4)
Total	3285	864	0,27	13,1	42,4
	(2714-3753)	(779-1000)	(0,24-0,34)	(9,6-15,3)	(36,9-51,3)

Tabela 10 Parâmetros tomográficos quantitativos e da perfusão lobar dos exames positivos para EP

Nota – Os dados correspondem à mediana (IIQ)

Nos exames positivos para EP, assim como nos negativos, também observamos o PBVv significativamente menor no lobo médio em comparação com todos os demais lobos (p < 0,001). Foram também observadas diferenças do PBVm entre os lobos, com valores significativamente maiores no lobo superior direito, em comparação com os lobos inferiores e o lobo médio (p <0,001), e no lobo superior esquerdo, em comparação com o lobo médio (p = 0,027) e o lobo inferior esquerdo (p = 0,023).

Os valores do PBVv e do PBVm de acordo com o IOV_{lobar}, em uma análise que incluiu todos os lobos pulmonares, estão na tabela 11. Ambos os parâmetros da

perfusão foram significativamente menores nos lobos pulmonares com IOV_{lobar} acima de 50% (p < 0,001). Os lobos pulmonares com IOV_{lobar} de até 50% e os lobos sem obstrução vascular, por sua vez, não apresentaram diferença significativa nos parâmetros da perfusão.

Tabela 11 Correlação entre a perfusão pulmonar lobar e o índice de obstrução vascular lobar (IOV_{lobar})

	Exames Negativos	Exam	P valor		
	para EP	IOV _{lobar} 0%	IOV _{lobar} 1-50%	IOV _{lobar} >50%	
Número de lobos	515	94	106	40	
PBVv, %	13,7 ^a (10,2-18,0)	12,6 ^a (9,6-15,7)	13,7 ^a (10,1-16,7)	6,5 ^b (5,1-10,2)	<0,001
PBVm, ml/100g	47,9ª (37,9-59,6)	45,8 ^a (40,0-51,4)	43,4 ^a (36,3-54,6)	31,3 ^b (22,5-42,1)	<0,001

Nota - Os dados correspondem à mediana (IIQ).^{a,b} Os valores que compartilham a mesma letra não apresentam diferença estatisticamente significativa.

Para avaliar a influência da localização do êmbolo vascular (periférico vs. central), do IOV_{lobar} e do lobo acometido nos valores do PBVv e do PBVm, foi realizada análise de regressão linear univariada e multivariada, incluindo os 146 lobos pulmonares que apresentaram algum grau de obstrução vascular (Tabela 12).

Tabela 12 Análise univariada e multivariada para avaliação da influência da localização do êmbolo, do grau de obstrução e do lobo acometido no valor da perfusão lobar

	Coeficiente B	Coeficiente padronizado β	p-valor	Coeficiente B	Coeficiente padronizado β	p-valor
PBVv						
		Univariada			Multivariada	
IOV _{lobar} >50% (ref 1-50%)	-6,689	-0,503	< 0,001	-6,236	-0,469	< 0,001
Embolo central ¹ (ref periférico ²)	-3,388	-0,274	0,001	0,400	-0,032	0,702
LSD (ref LID)	1,147	0,075	0,433	1,475	0,097	0,254
LM (ref LID)	-2,934	-0,174	0,065	-1,164	-0,069	0,415
LSE (ref LID)	0,34	0,002	0,982	0,168	0,011	0,897
LIE (ref LID)	1,097	0,076	0,434	0,364	0,025	0,770
Constante		·		14,116		<0,001
PBVm	•			•		
		Univariada			Multivariada	
IOV _{lobar} >50% (ref 1-50%)	-16,422	-0,406	<0,001	-18,412	-0,455	<0,001
Êmbolo central ¹ (ref periférico ²)	-6,881	-0,182	0,027	1,702	0,045	0,605
LSD (ref LID)	10,377	0,223	0,021	11,334	0,244	0,006
LM (ref LID)	0,555	0,011	0,908	5,602	0,109	0,213
LSE (ref LID)	6,702	0,142	0,138	7,267	0,154	0,079
LIE (ref LID)	3,009	0,068	0,482	0,967	0,022	0,805
Constante				43,415		<0,001

Nota –¹ Incluídos os lobos com êmbolos centrais e periféricos ou somente centrais. ² Somente êmbolos periféricos. Ref, referência

Observamos que o IOV_{lobar} superior a 50% influenciou de forma significativa e independente os valores do PBVv e do PBVm (β =-0,469, p < 0,001 e β =-0,455, p < 0,001, respectivamente). Embora a presença de êmbolos centrais tenha demonstrado

uma influência negativa na perfusão lobar na análise univariada, não observamos influência significativa em nenhuma das variáveis da perfusão após correção pelas demais variáveis na análise multivariada. Em relação ao lobo pulmonar acometido, apenas o lobo superior direito apresentou influência positiva significativa no PBVm na análise multivariada (β =0,244, p = 0,006) em relação ao lobo de referência (lobo inferior direito).

Nas curvas ROC para análise da capacidade preditiva da perfusão lobar na identificação de IOV_{lobar} acima de 50%, observamos uma área sob a curva (AUC) acima de 0,80 para ambos os parâmetros da perfusão (Figura 14).



Gráfico das curvas ROC dos parâmetros de perfusão lobar PBVv e PBVm para discriminação de IOV_{lobar} acima de 50%.

Figura 14. Curvas ROC dos parâmetros da perfusão lobar em relação ao IOV_{lobar}

5.2 Análise global da perfusão sanguínea pulmonar pela TCDE

Os dados clínicos dos 60 pacientes positivos para EP que foram acompanhados até o desfecho clínico estão apresentados na tabela 13.

Houve um discreto predomínio de pacientes com baixo risco na análise do sPESI (sPESI=0, 32/60, 53,3%). Dentre os pacientes com sPESI ≥1, apenas um paciente atingiu o valor máximo de 4 pontos. A maioria dos pacientes (36/60, 60%) recebeu alta sem complicações relacionadas à EP e nenhum paciente foi readmitido devido a EP nos 90 dias subsequentes ao diagnóstico. Três pacientes foram a óbito, sendo o óbito atribuído à EP em dois pacientes; em um dos pacientes, a causa da morte foi um choque séptico grave de foco abdominal, não sendo atribuída à EP.

	Ν	%
Características clínicas		
Doença Cardiopulmonar crônica	7	11,7
Antecedente oncológico	6	10,0
Frequencia cardíaca ≥ 110 bpm	8	13,3
PA Sistólica <100 mmHg	6	10,0
Saturação de Oxigênio < 90%	16	26,7
sPESI		
sPESI = 0	32	53,3
sPESI ≥ 1	28	46,7
1	15	25,0
2	6	10,0
3	6	10,0
4	1	1,7
Desfecho clínico		
Alta hospitalar sem complicações	36	60,0
Reinternação devido a EP	0	0,0
Internação em UTI decorrente da EP	8	13,3
Óbito devido a EP	2	3,3
Internação em UTI devido a outras causas	6	10,0
Óbito devido a outras causas	1	1,7
Outros ¹	7	11,7

Tabela 13 Características clínicas e desfecho clínico dos pacientes positivos para EP

Nota – Os dados correspondem ao número (%) dos pacientes. ¹Pacientes que já recebiam dose terapêutica de anticoagulante antes da realização da AngioTC Pulmonar não foram incluídos nos outros grupos de desfecho. PA, pressão arterial; sPESI, *Simplified Pulmonary Embolism Severity Index*; UTI, unidade de terapia intensiva
5.2.1 Características quantitativas pulmonares e técnica respiratória das

imagens tomográficas

Dois terços dos exames com EP positiva (40/60) foram adquiridos durante apneia inspiratória e os demais exames foram adquiridos durante respiração lenta. A análise quantitativa das imagens tomográficas de acordo com o protocolo respiratório está na tabela 14.

Tabela 14 Dados quantitativos do pulmão total de acordo com a técnica respiratória na aquisição das imagens

	Total (n = 60)	Apneia Inspiratória (n=40)	Respiração livre (n=20)	p-valor*
Volume pulmonar,	3195	3549	1976	<0,001
ml	(2365 – 3735)	(3083 – 4237)	(1554 – 2703)	
Massa pulmonar,	848	873	802	0,029
g	(746 – 1000)	(771 – 1029)	(639 – 968)	
Densidade pulmonar,	0,28	0,25	0,37	<0,001
g/ml	(0,24 – 0,35)	(0,22 – 0,28)	(0,34 – 0,46)	

Nota – Os valores correspondem a mediana (IIQ). *o valor de p refere-se à comparação entre os exames adquiridos em apneia inspiratória e respiração livre

Quando comparamos os dois grupos de desfecho clínico quanto à técnica respiratória e aos dados tomográficos quantitativos, no entanto, não observamos diferenças significativas (Tabela 15).

	Desfecho favorável (n=36)	Desfecho desfavorável (n=10)	p-valor
Apneia Inspiratória	11 (31%)	5 (50%)	0,283
Volume pulmonar, ml	3243 (2429 - 3735)	3179 (2324 - 4380)	0,990
Massa pulmonar, g	873 (745 - 989)	829 (803 - 1005)	0,684
Densidade pulmonar, g/ml	0,28 (0,24 – 0,35)	0,29 (0,19 – 0,35)	0,948

Tabela 15 Dados quantitativos do pulmão total e técnica respiratória de acordo com o grupo de desfecho

Nota – Os valores correspondem ao número (%) de pacientes ou à mediana (IIQ).

5.2.2 Perfusão pulmonar global e o escore clínico sPESI

O parâmetro PBVm foi significativamente menor no grupo de pacientes com baixo risco clínico, ou seja, com sPESI = 0, em relação ao grupo com sPESI \ge 1 (39,2 g/100ml [IIQ 34,2-46,2] vs. 47,3 g/100ml [IIQ 40,4-52,2], p = 0,007). Não houve diferença significativa no parâmetro PBVv entre os dois grupos (12,6% [IIQ 10,3-14,6] vs. 12,6% [IIQ 9,5-14,9], p = 0,882) (Figura 15). Na análise da correlação entre a perfusão global e a pontuação no escore sPESI como variável contínua, observou-se uma correlação negativa com o PBVm (r = -0,41, p = 0,001) e não houve correlação significativa com o PBVv (r = -0,05, p = 0,71).



Gráfico *Boxplot* (representando a mediana, intervalo interquartil e percentis 10 e 90) ilustrando o PBVv e PBVm globais nos dois grupos de risco clínico definidos pelo sPESI. O PBVv não apresentou diferença significativa entre os dois grupos de risco.

Figura 15. Gráfico dos parâmetros de perfusão global pela TCDE de acordo com o grupo de risco clínico

5.2.3 Perfusão pulmonar global e os sinais tomográficos de sobrecarga

ventricular direita

A análise da correlação entre os parâmetros de perfusão global e as medidas tomográficas da razão VD/VE evidenciaram uma correlação negativa entre o PBVv e os parâmetros VD/VEaxial (r = -0,34) e VD/VEvol (r = -0,38) e entre PBVm e VD/VEaxial (r = -0,27), conforme descrito na tabela 16.

	PBVv		PBVm	
	rho	p-valor	rho	p-valor
VD/VEaxial	-0,34	0,009	-0,27	0,036
VD/VEvol	-0,38	0,003	-0,24	0,060

Tabela 16. Correlação entre as variáveis da perfusão global e a razão VD/VE

Nota – Coeficiente de correlação de Spearman.

5.2.4 Correlação ente as variáveis de estratificação de risco e o desfecho

clínico

Na tabela 17 estão as características demográficas, o escore clínico sPESI, os parâmetros tomográficos de sobrecarga ventricular direita e os parâmetros da perfusão pulmonar global nos dois grupos de desfecho clínico.

Tabela 17Dados demográficos, variáveis de estratificação de risco e perfusãopulmonar global dos grupos de desfecho clínico

	Desfecho favorável (n=36)	Desfecho desfavorável (n=10)	p-valor
Demográficos		· ·	
Idade, anos	54 (34 – 67)	51 (42 – 65)	0,906
Sexo feminino	25 (69,4%)	8 (80,0%)	0,411
Escore sPESI			<0,001
0	22 (61,1%)	0 (0%)	
≥1	14 (38,9%)	10 (100%)	
Relação VD/VE			
VD/VEaxial	0,89 (0,80 – 1,00)	1,33 (1,11 – 1,78)	<0,001
VD/VEvol	0,97 (0,89 – 1,06)	2,01 (1,41 – 3,95)	<0,001
Perfusão pela TCDE			
PBVm, ml/100g	47,0 (39,9 – 51,9)	34,7 (31,8 – 39,0)	0,001
PBVv, %	13,6 (10,8 – 15,3)	10,2 (7,2 – 12,0)	0,009

Nota – Os valores correspondem a mediana (IIQ) ou ao número (%) dos pacientes.

O cálculo das razões de chances (Odds Ratio) com o intervalo de confiança das variáveis tomográficas e da TCDE estão apresentadas na tabela 18.

Tabela 18 Regressão logística univariada dos sinais tomográficos de sobrecarga ventricular direita e dos parâmetros da perfusão global em relação ao desfecho clínico

Análise Univariada	Odds Ratio	IC 95%	p valor
VD/VEaxial ¹	1,658	1,200 – 2,291	0,002
VD/VEvol ¹	1,384	1,087 – 1,760	0,008
PBVm	0,861	0.773 – 0,958	0,006
PBVv	0,694	0,525 – 0,917	0,010

Nota - ¹Os valores do Odds Ratio e IC 95% referem-se a cada incremento de 0,1 na relação VD/VEaxial e VD/VEvol

5.2.5 Análise da combinação de variáveis e das curvas ROC para o desfecho clínico

As variáveis PBVv e PBVm foram testadas em combinação com os parâmetros tomográficos de sobrecarga ventricular direita e com o escore clínico sPESI em modelos de regressão logística multivariada para avaliar se a combinação de variáveis contribui na estratificação pelo desfecho clínico. As variáveis que permaneceram independentes em um modelo combinado para o desfecho clínico foram o PBVm e a razão volumétrica VD/VE (Tabela 19).

	Odda Batia	10.05%	nvolor
para o desfecho clínico)		
Tabela 19 Regressão	logística multivariada p	ara análise da combin	ação de variáveis

	Odds Ratio	IC 95%	p valor	
Modelo combinado - variáveis significativas				
VD/VEvol ¹	1,364	1,037 – 1,794	0,027	
PBVm	0,863	0,748 – 0,996	0,044	

Nota - ¹Os valores do Odds Ratio e IC 95% referem-se a cada incremento de 0,1 na relação VD/VEvol.

A área sob a curva (AUC), sensibilidade e especificidade dos parâmetros de sobrecarga ventricular direita, da perfusão pulmonar e do modelo combinado do PBVm com o VD/VEvol em relação ao desfecho clínico estão apresentadas na tabela 20. Os pontos de corte para o PBVm, PBVv, VD/VEaxial e VD/VEvol foram respectivamente 41ml/100g, 12,4%, 1,0 e 1,2.

Tabela 20 Área sob a curva, sensibilidade e especificidade dos parâmetros da razão VD/VE, da perfusão pulmonar e do modelo combinado na predição do desfecho clínico

	AUC (IC 95%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
PBVv, %	0,769 (0,613-0,926)	80	67
PBVm, ml/100g	0,839 (0,723-0,955)	90	75
VD/VEaxial	0,846 (0,676-0,999)	90	75
VD/VEvol	0,889 (0,747-0,999)	90	83
Modelo combinado PBVm + VD/VEvol	0,972 (0,931-0,999)	100	92

A comparação entre as curvas evidenciou um poder discriminatório significativamente maior do modelo combinado das variáveis PBVm e VD/VEvol em comparação com as variáveis da perfusão isoladamente (p = 0,007 na comparação com o PBVv e p = 0,012 na comparação com o PBVm) (Figura 16).



Gráfico das curvas ROC dos parâmetros PBVv, PBVm e VD/VEvol de forma independente e do modelo com a combinação dos parâmetros PBVm e VD/VEvol para a predição do desfecho clínico. Foram considerados os valores invertidos do PBVv e PBVm neste gráfico, em virtude da correlação negativa entre estes parâmetros e o desfecho desfavorável.

Figura 16. Gráfico das curvas ROC dos parâmetros da perfusão pulmonar e da relação VD/VE de forma independente e no modelo de combinação de variáveis na predição do desfecho clínico

6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1. Quantificação da perfusão pulmonar lobar pela TCDE

6.1.1. Distribuição da perfusão pelos lobos pulmonares nos exames sem obstrução vascular

Como previsível, observou-se uma heterogeneidade na distribuição da perfusão pelos lobos pulmonares, mesmo nos exames negativos para EP.

O gradiente dorso-ventral da perfusão sanguínea pulmonar, já descrito e demonstrado em estudos anteriores utilizando outros métodos de imagem ⁽⁹³⁻⁹⁶⁾, pode explicar ao menos em parte o menor valor do PBVv observado no lobo médio neste estudo. O volume do lobo médio localiza-se majoritariamente nas zonas ventral e intermediária do pulmão, com maior volume na zona ventral, ou seja, na região do pulmão considerada não dependente na posição em decúbito dorsal, enquanto os demais lobos estão distribuídos ao longo das 3 zonas pulmonares (ventral, intermediária e dorsal) (Figura 17). Deve-se ressaltar, no entanto, que apesar da diferença existente nas proporções de cada lobo em cada zona pulmonar (por exemplo, os lobos inferiores ocupam uma proporção maior da zona dependente do pulmão do que os lobos superiores), não houve diferença significativa no PBVv entre os lobos superiores e inferiores. Este achado corrobora com a hipótese já demonstrada por outros autores de que o gradiente vertical é um fator significativo, porém não exclusivo, na distribuição da perfusão sanguínea pulmonar (^{104, 109, 110}).





Ilustração das imagens axiais e sagitais dos lobos pulmonares e suas posições em relação às 3 zonas verticais do pulmão. A zona 1 corresponderia à região não dependente, a zona 2 à região intermediária e a zona 3 à região dependente, quando o exame é adquirido em decúbito dorsal.

Figura 17. Ilustração da posição dos lobos pulmonares em relação às 3 zonas verticais do pulmão.

No estudo de Hopkins et al ⁽¹⁰³⁾, seis voluntários saudáveis foram submetidos a ressonância magnética para avaliação do gradiente vertical da perfusão pulmonar e da densidade pulmonar. O autor observou que a perfusão pulmonar medida por unidade de volume era significativamente maior nas regiões dependentes do pulmão em comparação às regiões não dependentes (1,7 ± 0,6 ml/min/cm³ vs. 1,2 ± 0,5 ml/min/cm³, p < 0,05), assim como a densidade pulmonar (0,39 ± 0,09 g/cm³ vs. 0,28 ± 0,09 g/cm³, p < 0,001), sugerindo que o gradiente dorso-ventral da perfusão pelo menos em parte se justifica pela variação na densidade pulmonar e não somente pelo efeito da gravidade. Quando a perfusão pulmonar era corrigida pela densidade pulmonar (expressa em ml/min/g de massa pulmonar), não foi mais observada uma diferença significativa entre a perfusão das regiões dependentes e não dependentes.

Embora tenham sido utilizadas técnicas diferentes, observamos uma concordância entre os resultados deste estudo e os resultados publicados por Hopkins. No presente estudo, foi observada uma correlação significativa entre a medida do PBVv e da densidade dos lobos pulmonares, com um coeficiente de correlação (rho) de 0,57 (p < 0,001). Quando a perfusão lobar foi normalizada pela densidade pulmonar (PBVm, expresso em ml/100g de massa pulmonar), não mais se observou uma diferença significativa entre a perfusão do lobo médio em comparação com os lobos inferiores ou o lobo superior esquerdo. Observou-se, no entanto, que o PBVm foi significativamente maior no lobo superior direito. Apesar de não ser um achado esperado, a presença de artefatos de endurecimento do feixe decorrentes da passagem do contraste não diluído pela veia cava superior pode ter exercido alguma influência neste resultado (9, 20, 129-131). Com o objetivo de diluir o contraste presente na circulação venosa e amenizar estes artefatos, foi utilizado um protocolo de aquisição de imagens no sentido caudo-cranial e com injeção endovenosa de solução fisiológica logo após a administração do meio de contraste. Apesar disso, foi possível detectar visualmente no mapa de iodo a presença destes artefatos em alguns dos exames (Figura 18).



Em A, imagem axial da AngioTC pulmonar evidenciando o contraste não diluído na veia cava superior (seta vermelha). Em B, mapa de iodo demonstrando faixas coloridas que se irradiam a partir da veia cava superior, compatíveis com artefatos de endurecimento do feixe no lobo superior direito (círculo branco).

Figura 18. Artefatos de endurecimento do feixe relacionados à presença de contraste na veia cava superior.

6.1.2. Correlação entre a perfusão sanguínea lobar e o índice de obstrução vascular regional nos pacientes com EP

Na população estudada, houve uma correlação significativa entre a perfusão regional e a carga embólica dos lobos pulmonares, observando-se valores do PBVv e do PBVm significativamente menores nos lobos pulmonares que apresentaram IOV_{lobar} maior que 50% (p < 0,001). No estudo publicado por Meinel et al ⁽²¹⁾, foi demonstrada uma correlação negativa entre a perfusão pulmonar global pela TCDE e o índice de obstrução vascular do pulmão total usando-se o escore descrito por Qanadli (r = 0,46, p < 0,001), em um grupo de pacientes sem comorbidades

cardiopulmonares, semelhante à população deste estudo. No estudo do autor, no entanto, não foi realizada a análise da perfusão regional dos lobos.

Outro resultado relevante do presente estudo foi a ausência de redução significativa na perfusão regional dos lobos pulmonares com baixo IOV_{lobar} (entre 1-50%) em comparação com os lobos sem obstrução vascular (IOV_{lobar} = 0). A redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar como resposta à obstrução vascular, sem que haja necessariamente uma significativa redução no volume total de sangue perfundido, pode ser uma possível explicação para este achado do estudo. Os lobos pulmonares com baixo IOV_{lobar} apresentaram, em sua maioria, êmbolos apenas em ramos arteriais segmentares ou subsegmentares (77/96, 80,2%). Possivelmente, o fluxo sanguíneo proveniente do ramo lobar pode ter sido redirecionado para outros ramos arteriais segmentares e subsegmentares não obstruídos deste mesmo lobo, mantendo-se relativamente inalterado o volume sanguíneo perfundido total para o respectivo lobo. Por outro lado, quando os êmbolos ocluíam os ramos arteriais mais centrais, achado mais frequentemente encontrado em lobos com alto IOV_{lobar}, (30/40, 75%), ou acometiam vários ramos periféricos (necessário para o IOV_{lobar} atingir um índice superior a 50%), o fluxo sanguíneo foi provavelmente desviado para ramos arteriais não obstruídos de outros lobos pulmonares, consequentemente reduzindo o volume perfundido deste lobo.

Um amplo espectro de doenças pulmonares pode resultar em uma redução na perfusão sanguínea regional. A EP é uma das principais causas, porém, a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), compressões vasculares extrínsecas (por exemplo, por lesões expansivas no hilo pulmonar, mediastinites ou tratamentos prévios de radioterapia), doenças pulmonares regionais (por exemplo, enfisema bolhoso ou sequelas pós-inflamatórias) e anomalias congênitas pulmonares são

possíveis aplicações clínicas da análise da perfusão pulmonar regional dos lobos pulmonares pela TCDE. Como exemplos práticos, podemos citar a análise quantitativa da perfusão regional antes e após embolectomias por HPTEC, o planejamento de reconstruções de anomalias congênitas vasculares pulmonares e o planejamento de cirurgias redutoras do volume pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Zucker et al ⁽¹³²⁾ avaliaram a perfusão regional por zonas pulmonares pela TCDE em pacientes pediátricos candidatos a reconstrução eletiva de obstruções vasculares anatômicas, e demonstraram uma redução significativa do PBV regional e global em pacientes com obstrução vascular mais grave. O conhecimento da distribuição lobar da perfusão pulmonar nestes casos, por exemplo, poderia fornecer dados mais anatômicos para o planejamento cirúrgico.

6.2. Quantificação da perfusão pulmonar global pela TCDE

PBVv vs. PBVm na estratificação de risco dos pacientes com EP

Os métodos de quantificação da perfusão pulmonar mais comumente medem o volume de sangue perfundido ou o fluxo sanguíneo por unidade de volume pulmonar. Na TCDE, métodos automatizados de quantificação do volume sanguíneo perfundido (PBV), se baseiam na extração da atenuação média do iodo contido em um determinado volume de tecido pulmonar, podendo ser expressa em Unidades Hounsfield (UH) ou em densidade média de iodo. Esta medida pode ainda ser expressa como um valor relativo (ou porcentagem) quando é normalizada pela atenuação ou densidade do iodo em um vaso de referência, o qual geralmente é o tronco pulmonar. A mensuração do fluxo sanguíneo pulmonar pela ressonância magnética, por sua vez, é geralmente expressa em ml/min/cm³ de volume pulmonar, tendo sido demonstrado em estudos prévios um aumento de mais de duas vezes na perfusão pulmonar nos exames adquiridos em expiração quando comparados aos exames em inspiração ^(91, 92). Durante a inspiração, o aumento da fração de ar nos pulmões, com consequente aumento do volume pulmonar total e menor variação da massa pulmonar, resulta em uma redução na densidade dos pulmões quando comparado à fase expiratória. Assim como observamos sua influência na distribuição dorso-ventral da perfusão, é provável que a variação da densidade pulmonar ao longo do ciclo respiratório também influencie na mensuração da perfusão a depender do grau de insuflação pulmonar ⁽⁹⁰⁾.

Com a finalidade de se evitar potenciais vieses decorrentes das diferenças nas técnicas respiratórias entre os exames, a maioria dos estudos prévios de quantificação do PBV global com a TCDE incluíram apenas exames adquiridos durante apneia inspiratória ^(19, 21, 133). No entanto, uma significativa proporção de pacientes com suspeita de EP, sobretudo os pacientes mais graves, são incapazes de manter a apneia inspiratória durante o exame (por exemplo, pacientes intubados ou com dispneia decorrente da hipoxemia). No presente estudo, um terço dos pacientes positivos para EP não conseguiram manter apneia inspiratória durante o exame (20/60). Exames adquiridos durante a expiração ou em respiração livre poderiam, portanto, subestimar um possível déficit na perfusão pulmonar global, em decorrência do volume pulmonar reduzido e do aumento da densidade pulmonar, se comparados a exames realizados em apneia inspiratória.

Apesar do número significativo de exames não adquiridos em apneia inspiratória neste estudo, os dois grupos de desfecho clínico não apresentaram diferença significativa na proporção entre as diferentes técnicas respiratórias, ou nas medidas do volume ou da massa pulmonar. Provavelmente por este motivo, a variabilidade na técnica respiratória pode não ter influenciado de forma significativa a correlação entre o PBVv (perfusão baseada no volume) e o desfecho. A quantificação do PBVm (expresso em ml/100g), no entanto, apresentou maior área sob a curva que o PBVv, e foi o único parâmetro de perfusão que aumentou de forma significativa o poder de discriminação do método quando aplicado em um modelo combinado com a razão volumétrica de VD/VE.

A quantificação da perfusão sanguínea expressa por unidade de massa pulmonar, portanto, pode ser um método alternativo quando se deseja reduzir a influência do grau de insuflação pulmonar ou da densidade pulmonar na quantificação do PBV. Ainda como vantagem da metodologia proposta pelo presente estudo, está o fato de se tratar de um método observador independente e potencialmente reprodutível, tendo sido realizada de forma semi-automatizada em poucas etapas e que poderá futuramente ser aplicada de forma automática, a depender do surgimento de novas tecnologias de pós-processamento de imagens, facilitando sua aplicabilidade na prática clínica.

6.3. Limitações

O estudo foi realizado em uma população heterogênea de pacientes hospitalizados por diferentes comorbidades, incluindo doenças oncológicas com complicações diversas, infecções em diferentes sítios, pós-operatórios de cirurgias e traumas. Na análise da perfusão pulmonar lobar, foram excluídos os pacientes com doenças cardiopulmonares crônicas, uma vez que o objetivo era avaliar a correlação entre a perfusão pulmonar e o grau de obstrução vascular regional decorrente da EP.

Não foi realizada, no entanto, a estratificação dos pacientes pelas demais comorbidades e, embora não fosse esperado que causassem alterações significativas na perfusão pulmonar, podem ter influenciado indiretamente nos resultados.

Em relação à análise da perfusão pulmonar global dos pacientes com EP, a principal limitação foi o tamanho da amostra, sendo certamente necessários estudos futuros com maior número de pacientes para validação dos resultados. Adicionalmente, pacientes com doenças cardiopulmonares crônicas não foram excluídos da análise da perfusão pulmonar global para correlação com o desfecho clínico. Ressalta-se, no entanto, que um dos objetivos deste estudo foi avaliar a performance da quantificação da perfusão pulmonar total como um possível marcador funcional global dos pulmões, assim como são os sinais tomográficos de sobrecarga ventricular direita, independentemente de seu fator causal ser ou não exclusivamente decorrente da EP. Assim como evidências clínicas de instabilidade hemodinâmica indicam alto risco de morte precoce em pacientes com EP, indiferentemente da presença ou não de outras comorbidades cardiopulmonares, uma redução do PBV global poderia também ser um indicador de mau prognóstico. De fato, o modelo combinado das variáveis PBVm e VD/VEvol apresentou uma performance bastante satisfatória na predição do desfecho clínico, mesmo nesta população com uma diversidade de comorbidades. Devemos salientar, no entanto, que os pacientes não foram estratificados de acordo com a presença de doenças cardiopulmonares ou de outras doenças de base.

Adicionalmente, os parâmetros da perfusão pulmonar global não foram comparados a parâmetros de estratificação de risco obtidos por outros métodos,

como por exemplo, biomarcadores laboratoriais ou o ecocardiograma. Da mesma forma, a perfusão pulmonar lobar também não foi correlacionada com outros parâmetros prognósticos ou com o desfecho clínico

É ainda pouco conhecido o efeito da injeção intravenosa de contraste nas estimativas automatizadas da densidade e da massa pulmonares, podendo ser uma possível causa de superestimação destas variáveis.

Embora tenha sido demonstrada uma correlação entre o parâmetro PBVv e a densidade pulmonar na análise da perfusão lobar, não foi possível demonstrar uma correlação direta entre os parâmetros de perfusão global e a variação do ciclo respiratório. Uma análise comparativa intraindividual da variação do PBVv e do PBVm ao longo do ciclo respiratório poderia ser mais elucidativa, porém o acréscimo na dose de radiação não justificaria a aquisição de séries adicionais.

Finalmente, outros possíveis fatores que podem influenciar a quantificação da perfusão pulmonar não foram abordados neste estudo, incluindo, por exemplo, a atenuação no tronco pulmonar, a fase do contraste ou o efeito dos artefatos de movimentação decorrentes da aquisição das imagens sem apneia.

7 CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

A perfusão sanguínea estimada pela TCDE não apresentou distribuição homogênea entre os lobos pulmonares nos exames de pacientes negativos para EP.

Em pacientes com EP e sem outras doenças cardiopulmonares, a perfusão pulmonar regional foi significativamente menor nos lobos pulmonares com índice de obstrução vascular acima de 50%, enquanto um índice de obstrução vascular menor que 50% não reduziu de forma significativa a perfusão do lobo pulmonar.

Em exames adquiridos com diferentes técnicas respiratórias, a perfusão pulmonar global expressa por unidade de massa pulmonar (PBVm) apresentou maior área sob a curva que a perfusão expressa em volume relativo (PBVv) na predição do desfecho clínico de pacientes com EP, apresentando a melhor performance quando combinada com a medida tomográfica da razão volumétrica entre o ventrículo direito e o ventrículo esquerdo.

8 ANEXOS

8. ANEXOS

Anexo A



Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: ESTUDO DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE DUPLA ENERGIA E TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA: CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICOS, MARCADORES LABORATORIAIS E ECOCARDIOGRAFIA Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato Pesquisador Executante: Hye Ju Lee CAAE: 42662915.1.0000.0068

Co-autores: Fernando Uliana Kay, Eduardo Leite Vieira Costa, Ana Clara Tude Rodrigues, Amanda Rocha Diniz Kimura, Pedro Paulo M R Ayres Finalidade Acadêmica Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

Instituição: HCFMUSP Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13189

Número do Parecer: 1.015.334

Data da Relatoria: 08/04/2015

Apresentação do Projeto: Estudo da das características do Tromboembolismo Pulmonar obtidas com o emprego da Tomografia Computadorizada de Dupla Energia e da Tomografia de Impedância Elétrica e sua correlação com parâmetros clínicos, marcadores laboratoriais e aspectos ecocardiográficos

Objetivo da Pesquisa: Estudar o papel da TCDE como possível marcador independente de severidade da EP, através da demonstração de sua correlação com parâmetros clínicos, marcadores laboratoriais, achados da ecocardiografia e a evolução clínica dos pacientes com EP, bem como sua correlação com a perfusão pulmonar pela TIE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos mínimos relacionados apenas aos exames de imagem em avaliação. Benefícios para o melhor entendimento dos parâmetros laboratoriais observados no diagnóstico e prognóstico dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa observacional de grande relevância científica e de aplicação clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Termos apresentados de foram correta e completa. TCLE adequado para o tipo de pesquisa proposto, redigido de forma clara e concisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovação do projeto em seu formato atual. Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) en caminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 10 de Abril de 2015

ma fució

Prof. Dr. Alfredo José Mansur Coordenador Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar CEP 05403-010 - São Paulo - SP. 55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | <u>cappesq.adm@hc.fm.usp.br</u>



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo do Tromboembolismo Pulmonar com Tomografia Computadorizada de Dupla Energia e Tomografia de Impedância Elétrica: Correlação com Parâmetros Clínicos, Marcadores Laboratoriais e Ecocardiografia

Pesquisador: MARCELO BRITTO PASSOS AMATO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 42662915.1.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P Patrocinador Principal: Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.231.131

Apresentação do Projeto:

Estudo da das características do Tromboembolismo Pulmonar obtidas com o emprego da Tomografia Computadorizada de Dupla Energia e da Tomografia de Impedância Elétrica e sua correlação com parâmetros clínicos, marcadores laboratoriais e aspectos ecocardiográficos.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar o papel da TCDE como possível marcador independente de severidade da EP, através da demonstração de sua correlação com parâmetros clínicos, marcadores laboratoriais, achados da ecocardiografia e a evolução clínica dos pacientes com EP, bem como sua correlação com a perfusão pulmonar pela TIE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos relacionados apenas aos exames de imagem em avaliação. Benefícios para o melhor entendimento dos parâmetros laboratoriais observados no diagnóstico e prognóstico dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa observacional de grande relevância científica e de aplicação clínica. Foi apresentada

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar					
Bairro: C	erqueira Cesar		CEP:	05.403-010	
UF: SP	Município:	SAO PA	AULO		
Telefone:	(11)2661-7585	Fax:	(11)2661-7585	E-mail:	cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 01 de 03

Anexo B (II)





Continuação do Parecer: 1.231.131

emenda que não inclui modificações relevantes ao protocolo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados adequadamente. Novo TCLE adequado ao estudo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Ciência da apresentação de emenda que não inclui modificações relevantes ao protocolo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Hye Ju Lee.pdf	10/02/2015 10:29:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	10/02/2015 10:29:52		Aceito
Outros	Cadastro online assinado.pdf	10/02/2015 10:30:50		Aceito
Outros	Carta de Anuencia - INRAD.pdf	10/02/2015 10:31:24		Aceito
Outros	Anexo A assinado.pdf	10/02/2015 11:19:55		Aceito
Outros	Carta po¿s graduac¿a¿o assinada.pdf	10/02/2015 11:21:01		Aceito
Outros	PARECER SCOC ANONIMIZADO SDC 4175.15.002.doc	10/02/2015 11:23:19		Aceito
Outros	ParecerParte I.docx	10/02/2015 11:23:52		Aceito
Outros	Análise orçamentária 4175 15 002.pdf	10/02/2015 11:24:55		Aceito
Outros	Plano de Aplicação de Recursos Financeiros.pdf	10/02/2015 11:25:55		Aceito
Outros	Contrato INOVA Saude - 01.14.0089.00.pdf	11/02/2015 08:09:47		Aceito
Outros	ON-LINE ASSINADO.pdf	06/03/2015 10:23:40		Aceito
Folha de Rosto	FR ASSINADA.pdf	06/03/2015 10:22:35		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar					
Bairro:	Cerqueira Cesar	CEP:	05.403-010		
UF: SP	Município:	SAO PAULO			
Telefone	: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail:	cappesq.adm@hc.fm.usp.br	

Página 02 de 03

Anexo B (III)





Continuação do Parecer: 1.231.131

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_464833.pdf	06/03/2015 10:24:49		Aceito
Outros	carta assinada.pdf	03/08/2015 13:40:26		Aceito
Outros	formulario submissao emendas e brochuras.pdf	03/08/2015 13:42:44		Aceito
Outros	Parecer SCOC SDC 4175.15.002 anonimizado.pdf	03/08/2015 13:43:00		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto segunda versa¿o com adendo.pdf	03/08/2015 13:43:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE modificado.docx	03/08/2015 13:43:18		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_562908 E1.pdf	03/08/2015 13:44:06		Aceito
Outros	formulario_de_emenda_atualizado.pdf	27/08/2015 13:54:23	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_562908 _E1.pdf	27/08/2015 13:55:37		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 16 de Setembro de 2015

Assinado por: ALFREDO JOSE MANSUR (Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar									
Bairro: C	erqueira Cesar	CEP:	05.403-010						
UF: SP	Município:	SAO PAULO							
Telefone:	(11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail:	cappesq.adm@hc.fm.usp.br					

Página 03 de 03

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:							
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :	SEXO : .M 🗆 F 🗆						
DATA DE 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 ()						

II - DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Estudo do tromboembolismo pulmonar com Tomografia Computadorizada de Dupla Energia e Tomografia de Impedância Elétrica: Correlação com Parâmetros Clínicos, Marcadores Laboratoriais E Ecocardiografia

2. PESQUISADOR : Hye Ju Lee

CARGO/FUNÇÃO: Médica Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 112063

UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DE RADIOLOGIA - TOMOGRAFIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	Х	RISCO MÉDIO	
RISCO BAIXO		RISCO MAIOR	

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : Janeiro/2015 a Janeiro/2017

Anexo C (II)

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Foi solicitada uma angiotomografia de tórax para pesquisa de TEP (tromboembolismo pulmonar) para o(a) senhor(a) pelo seu médico assistente, devido a suspeita clínica de tromboembolismo pulmonar.

O(a) senhor(a) estará realizando o seu exame de Tomografia Computadorizada com aquisição em Dupla Energia, o que permitirá, além da pesquisa de tromboembolismo pulmonar, avaliar, indiretamente, a perfusão sanguínea pulmonar. Esta informação poderá trazer dados adicionais em relação à gravidade de seu quadro clínico, sem que se necessite utilizar maior dose de radiação ionizante ou maior volume de meio de contraste iodado do que se usaria utilizando a técnica convencional. Este exame já é realizado rotineiramente em alguns outros serviços de saúde, no Brasil e no exterior.

O objetivo desta pesquisa é avaliar se algumas novas tecnologias podem contribuir na avaliação da gravidade dos casos de tromboembolismo pulmonar agudo, para que possamos oferecer o melhor tratamento possível para cada tipo de paciente, de acordo com a sua gravidade.

Caso o seu exame tenha resultado positivo, realizaremos um exame de Ecocardiografia, que se trata de um exame não invasivo e isento de radiação ionizante. A Ecocardiografia é um estudo rotineiramente indicado nos casos de tromboembolismo pulmonar, com o objetivo de melhor avaliar a gravidade destes casos. Posteriormente, entraremos em contato com o(a) senhor(a) para sabermos como foi sua evolução.

Alguns dos candidatos à pesquisa realizarão também um estudo de Tomografia de Impedância Elétrica, que é um exame também não invasivo e que não utiliza radiação ionizante, e permitirá estudarmos de forma dinâmica a perfusão sanguínea pulmonar.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

O(a) senhor(a) poderá ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.

É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Não há despesas pessoais para o (a) senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o (a) senhor (a) tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a sua identificação, nem mesmo de nenhum outro paciente. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador principal: Hye Ju Lee. Email: <u>hye.lee@hc.fm.usp.br</u>. Telefone (11) 99556-8701 Instituto de Radiologia - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 3º andar – Cerqueira César - Telefone (11) 2661-7160 Orientador responsável: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim e declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Legível)

9 REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603.

2. Zhang LJ, Lu GM, Meinel FG, McQuiston AD, Ravenel JG, Schoepf UJ. Computed tomography of acute pulmonary embolism: state-of-the-art. Eur Radiol. 2015;25(9):2547-57.

3. Albrecht MH, Bickford MW, Nance JW, Zhang L, De Cecco CN, Wichmann JL, et al. State-of-the-Art Pulmonary CT Angiography for Acute Pulmonary Embolism. AJR Am J Roentgenol. 2017;208(3):495-504.

4. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. Cardiovasc Diagn Ther. 2018;8(3):225-43.

5. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. Arch Intern Med. 2011;171(9):831-7.

6. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. Lancet Respir Med. 2020;8(3):277-87.

7. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. J Clin Pathol. 2004;57(12):1254-7.

8. Ko JP, Brandman S, Stember J, Naidich DP. Dual-energy computed tomography: concepts, performance, and thoracic applications. J Thorac Imaging. 2012;27(1):7-22.

9. Lu GM, Wu SY, Yeh BM, Zhang LJ. Dual-energy computed tomography in pulmonary embolism. Br J Radiol. 2010;83(992):707-18.

10. Remy-Jardin M, Faivre JB, Pontana F, Hachulla AL, Tacelli N, Santangelo T, et al. Thoracic applications of dual energy. Radiol Clin North Am. 2010;48(1):193-205.

11. Geyer LL, Scherr M, Körner M, Wirth S, Deak P, Reiser MF, et al. Imaging of acute pulmonary embolism using a dual energy CT system with rapid kVp switching: initial results. Eur J Radiol. 2012;81(12):3711-8.

12. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. Br J Radiol. 1973;46(552):1016-22.

13. Thieme SF, Johnson TR, Reiser MF, Nikolaou K. Dual-energy lung perfusion computed tomography: a novel pulmonary functional imaging method. Semin Ultrasound CT MR. 2010;31(4):301-8.

14. Chae EJ, Seo JB, Jang YM, Krauss B, Lee CW, Lee HJ, 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. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(3):604-10.

15. Zhou Y, Shi H, Wang Y, Kumar AR, Chi B, Han P. Assessment of correlation between CT angiographic clot load score, pulmonary perfusion defect score and global right ventricular function with dual-source CT for acute pulmonary embolism. Br J Radiol. 2012;85(1015):972-9.

16. Thieme SF, Ashoori N, Bamberg F, Sommer WH, Johnson TR, Leuchte H, et al. Severity assessment of pulmonary embolism using dual energy CT - correlation of a pulmonary perfusion defect score with clinical and morphological parameters of blood oxygenation and right ventricular failure. Eur Radiol. 2012;22(2):269-78.

17. Bauer RW, Frellesen C, Renker M, Schell B, Lehnert T, Ackermann H, et al. Dual energy CT pulmonary blood volume assessment in acute pulmonary embolism - correlation with D-dimer level, right heart strain and clinical outcome. Eur Radiol. 2011;21(9):1914-21.

18. Apfaltrer P, Bachmann V, Meyer M, Henzler T, Barraza JM, Gruettner J, et al. Prognostic value of perfusion defect volume at dual energy CTA in patients with pulmonary embolism: correlation with CTA obstruction scores, CT parameters of right ventricular dysfunction and adverse clinical outcome. Eur J Radiol. 2012;81(11):3592-7.

Sakamoto A, Sakamoto I, Nagayama H, Koike H, Sueyoshi E, Uetani M.
 Quantification of lung perfusion blood volume with dual-energy CT: assessment of the severity of acute pulmonary thromboembolism. AJR Am J Roentgenol. 2014;203(2):287-91.
 Meinel FG, Graef A, Sommer WH, Thierfelder KM, Reiser MF, Johnson TR. Influence

of vascular enhancement, age and gender on pulmonary perfused blood volume quantified by dual-energy-CTPA. Eur J Radiol. 2013;82(9):1565-70.

21. Meinel FG, Graef A, Bamberg F, Thieme SF, Schwarz F, Sommer WH, et al. Effectiveness of automated quantification of pulmonary perfused blood volume using dualenergy CTPA for the severity assessment of acute pulmonary embolism. Invest Radiol. 2013;48(8):563-9.

22. Fuld MK, Halaweish AF, Haynes SE, Divekar AA, Guo J, Hoffman EA. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. Radiology. 2013;267(3):747-56.

23. Busse N, Erwin W, Pan T. Evaluation of a semiautomated lung mass calculation technique for internal dosimetry applications. Med Phys. 2013;40(12):122503.

24. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magn Reson Imaging. 2012;30(9):1323-41.

25. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(3):370-2.

26. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.

27. Siddique RM, Siddique MI, Connors AF, Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. Arch Intern Med. 1996;156(20):2343-7.

28. Barco S, Valerio L, Ageno W, Cohen AT, Goldhaber SZ, Hunt BJ, et al. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000-18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database. Lancet Respir Med. 2021;9(1):33-42.

29. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol. 2008;143(2):180-90.

30. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.

31. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;344(16):1222-31.

32. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, de Groot PH, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. Thromb Haemost. 2000;84(2):319-24.

33. Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Siddiqui F, Lattimer CR, Carter CA, et al. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26:1076029620936776.

34. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Circulation. 2003;108(22):2726-9.

35. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest. 2002;121(3):877-905.

36. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest. 1992;101(4 Suppl):163S-71S.

37. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, Knaus WA, Teisseire B, Payen D, et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. Chest. 1985;88(6):829-36.

38. Altemeier WA, Robertson HT, Glenny RW. Pulmonary gas-exchange analysis by using simultaneous deposition of aerosolized and injected microspheres. J Appl Physiol (1985). 1998;85(6):2344-51.

39. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. Radiology. 2007;242(1):15-21.

40. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2006;354(22):2317-27.

41. 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(8):1716-22.

42. Donato AA, Khoche S, Santora J, Wagner B. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography. Thromb Res. 2010;126(4):e266-70.

43. Yoo HH, Nunes-Nogueira VS, Fortes Villas Boas PJ. Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2020;2:CD010222.

44. Goy J, Lee J, Levine O, Chaudhry S, Crowther M. Sub-segmental pulmonary embolism in three academic teaching hospitals: a review of management and outcomes. J Thromb Haemost. 2015;13(2):214-8.

45. Stein PD, Freeman LM, Sostman HD, Goodman LR, Woodard PK, Naidich DP, et al. SPECT in acute pulmonary embolism. J Nucl Med. 2009;50(12):1999-2007.

46. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. Eur J Radiol. 2015;84(7):1392-400.

47. 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(8):1041-6.

48. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008;100(5):943-8.

49. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. Chest. 2015;147(4):1043-62.

50. Elias A, Mallett S, Daoud-Élias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(4):e010324.

51. 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 Intern Med. 2010;170(15):1383-9.

52. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J. 2011;37(4):762-6.

53. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2011;9(10):2115-7.

54. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation. 2003;107(20):2545-7.

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

56. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part II: risk stratification, treatment, and prevention. Circulation. 2003;108(23):2834-8.

57. Kilinc G, Dogan OT, Berk S, Epozturk K, Ozsahin SL, Akkurt I. Significance of serum cardiac troponin I levels in pulmonary embolism. J Thorac Dis. 2012;4(6):588-93.

58. Jiménez D, Díaz G, Molina J, Martí D, Del Rey J, García-Rull S, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. Eur Respir J. 2008;31(4):847-53.

59. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation. 2007;116(4):427-33.

60. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. Curr Opin Cardiol. 2005;20(6):496-501.

61. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353(9162):1386-9.

62. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, Couturaud F, Verschuren F, Caille V, et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. Eur Respir J. 2013;42(3):681-8.

63. Bikdeli B, Lobo JL, Jiménez D, Green P, Fernández-Capitán C, Bura-Riviere A, et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. J Am Heart Assoc. 2018;7(17):e009042.

64. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. Clin Radiol. 1998;53(9):694-8.

65. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. J Thorac Imaging. 2003;18(4):207-16.

66. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM, Nance JW, Bastarrika G, et al. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(8):841-9.

67. Henzler T, Krissak R, Reichert M, Sueselbeck T, Schoenberg SO, Fink C. Volumetric analysis of pulmonary CTA for the assessment of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. Acad Radiol. 2010;17(3):309-15.

68. 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(20):2401-4.

69. 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(20):3276-80.

70. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. Br Med J. 1971;2(5763):681-4.

71. WALSH PN, GREENSPAN RH, SIMON M, SIMON AL, HYERS TM, WOOSLEY PC, et al. An Angiographic Severity Index for Pulmonary Embolism. Circulation. 1973;47(4s2):II-101-II-8.

72. 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(6):1415-20.

73. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart JJ, et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. Eur Radiol. 2003;13(1):29-35.

74. 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(3):831-5.

75. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. Radiographics. 2006;26(1):23-39; discussion -40.

76. Engelke C, Rummeny EJ, Marten K. Acute pulmonary embolism on MDCT of the chest: prediction of cor pulmonale and short-term patient survival from morphologic embolus burden. AJR Am J Roentgenol. 2006;186(5):1265-71.

77. Aghayev A, Furlan A, Patil A, Gumus S, Jeon KN, Park B, et al. The rate of resolution of clot burden measured by pulmonary CT angiography in patients with acute pulmonary embolism. AJR Am J Roentgenol. 2013;200(4):791-7.

78. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction 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(3):798-803.

79. Rotzinger DC, Knebel JF, Jouannic AM, Adler G, Qanadli SD. CT Pulmonary Angiography for Risk Stratification of Patients with Nonmassive Acute Pulmonary Embolism. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(4):e190188.

80. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2016;18(3):226-41.

81. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Eur Respir J. 2014;44(3):694-703.

82. Fernández C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, et al. Validation of a Model for Identification of Patients at Intermediate to High Risk for Complications Associated With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. Chest. 2015;148(1):211-8.

83. Bova C, Vanni S, Prandoni P, Morello F, Dentali F, Bernardi E, et al. A prospective validation of the Bova score in normotensive patients with acute pulmonary embolism. Thromb Res. 2018;165:107-11.

84. Lankeit M, Friesen D, Schäfer K, Hasenfuß G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. Clin Res Cardiol. 2013;102(1):73-80.

85. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schäfer K, et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2014;111(5):996-1003.

86. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuß G, Münzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. Eur Respir J. 2016;47(4):1170-8.

87. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370(15):1402-11.

88. Porres-Aguilar M, Mukherjee D. Fibrinolysis for intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;371(6):580-1.

89. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. Eur Respir J. 2014;44(4):1023-41.

90. Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU. Imaging lung perfusion. J Appl Physiol (1985). 2012;113(2):328-39.

91. Fink C, Ley S, Risse F, Eichinger M, Zaporozhan J, Buhmann R, et al. Effect of inspiratory and expiratory breathhold on pulmonary perfusion: assessment by pulmonary perfusion magnetic resonance imaging. Invest Radiol. 2005;40(2):72-9.

92. Cao JJ, Wang Y, Schapiro W, McLaughlin J, Cheng J, Passick M, et al. Effects of respiratory cycle and body position on quantitative pulmonary perfusion by MRI. J Magn Reson Imaging. 2011;34(1):225-30.

93. Jones AT, Hansell DM, Evans TW. Pulmonary perfusion in supine and prone positions: an electron-beam computed tomography study. J Appl Physiol (1985). 2001;90(4):1342-8.

94. Nyrén S, Mure M, Jacobsson H, Larsson SA, Lindahl SG. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. J Appl Physiol (1985). 1999;86(4):1135-41.

95. Almquist HM, Palmer J, Jonson B, Wollmer P. Pulmonary perfusion and density gradients in healthy volunteers. J Nucl Med. 1997;38(6):962-6.

96. Suzuki H, Sato Y, Shindo M, Yoshioka H, Mizutani T, Onizuka M, et al. Prone positioning improves distribution of pulmonary perfusion: noninvasive magnetic resonance imaging study in healthy humans. Eur Radiol. 2008;18(3):522-8.

97. Anthonisen NR, Milic-Emili J. Distribution of pulmonary perfusion in erect man. J Appl Physiol. 1966;21(3):760-6.

98. BALL WC, STEWART PB, NEWSHAM LG, BATES DV. Regional pulmonary function studied with xenon 133. J Clin Invest. 1962;41:519-31.

99. BRYAN AC, BENTIVOGLIO LG, BEEREL F, MACLEISH H, ZIDULKA A, BATES DV. FACTORS AFFECTING REGIONAL DISTRIBUTION OF VENTILATION AND PERFUSION IN THE LUNG. J Appl Physiol. 1964;19:395-402.

100. Hughes JM, Glazier JB, Maloney JE, West JB. Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. Respir Physiol. 1968;4(1):58-72.

101. Kaneko K, Milic-Emili J, Dolovich MB, Dawson A, Bates DV. Regional distribution of ventilation and perfusion as a function of body position. J Appl Physiol. 1966;21(3):767-77. 102. West JB. Regional differences in the lung. Chest. 1978;74(4):426-37.

103. Hopkins SR, Henderson AC, Levin DL, Yamada K, Arai T, Buxton RB, et al. Vertical gradients in regional lung density and perfusion in the supine human lung: the Slinky effect. J Appl Physiol (1985). 2007;103(1):240-8.

104. Melsom MN, Flatebø T, Krämer-Johansen J, Aulie A, Sjaastad OV, Iversen PO, et al. Both gravity and non-gravity dependent factors determine regional blood flow within the goat lung. Acta Physiol Scand. 1995;153(4):343-53.

105. Lisbona R, Dean GW, Hakim TS. Observations with SPECT on the normal regional distribution of pulmonary blood flow in gravity independent planes. J Nucl Med. 1987;28(11):1758-62.

106. Greenleaf JF, Ritman EL, Sass DJ, Wood EH. Spatial distribution of pulmonary blood flow in dogs in left decubitus position. Am J Physiol. 1974;227(1):230-44.

107. Reed JH, Wood EH. Effect of body position on vertical distribution of pulmonary blood flow. J Appl Physiol. 1970;28(3):303-11.

108. Glenny RW. Spatial correlation of regional pulmonary perfusion. J Appl Physiol (1985). 1992;72(6):2378-86.

109. Glenny RW, Polissar L, Robertson HT. Relative contribution of gravity to pulmonary perfusion heterogeneity. J Appl Physiol (1985). 1991;71(6):2449-52.

110. Glenny RW, Lamm WJ, Albert RK, Robertson HT. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. J Appl Physiol (1985). 1991;71(2):620-9.

111. Tawhai MH, Burrowes KS, Hoffman EA. Computational models of structure-function relationships in the pulmonary circulation and their validation. Exp Physiol. 2006;91(2):285-93.

112. Burrowes KS, Hunter PJ, Tawhai MH. Anatomically based finite element models of the human pulmonary arterial and venous trees including supernumerary vessels. J Appl Physiol (1985). 2005;99(2):731-8.

113. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. Radiology. 2015;276(3):637-53.

114. Ohana M, Jeung MY, Labani A, El Ghannudi S, Roy C. Thoracic dual energy CT: acquisition protocols, current applications and future developments. Diagn Interv Imaging. 2014;95(11):1017-26.

115. Patino M, Prochowski A, Agrawal MD, Simeone FJ, Gupta R, Hahn PF, et al. Material Separation Using Dual-Energy CT: Current and Emerging Applications. Radiographics. 2016;36(4):1087-105.

116. Avrin DE, Macovski A, Zatz LE. Clinical application of Compton and photo-electric reconstruction in computed tomography: preliminary results. Invest Radiol. 1978;13(3):217-22.

117. Ameli-Renani S, Rahman F, Nair A, Ramsay L, Bacon JL, Weller A, et al. Dualenergy CT for imaging of pulmonary hypertension: challenges and opportunities. Radiographics. 2014;34(7):1769-90.

118. Johnson TR. Dual-energy CT: general principles. AJR Am J Roentgenol. 2012;199(5 Suppl):S3-8.

119. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Süss C, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. Eur Radiol. 2006;16(2):256-68.
120. Kay FU, Beraldo MA, Nakamura MAM, De Santis Santiago R, Torsani V, Gomes S, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Predicts Regional Perfusion

Heterogeneity in a Model of Acute Lung Injury. J Comput Assist Tomogr. 2018;42(6):866-72. 121. Thieme SF, Becker CR, Hacker M, Nikolaou K, Reiser MF, Johnson TR. Dual energy CT for the assessment of lung perfusion--correlation to scintigraphy. Eur J Radiol. 2008;68(3):369-74.

122. Thieme SF, Graute V, Nikolaou K, Maxien D, Reiser MF, Hacker M, et al. Dual Energy CT lung perfusion imaging--correlation with SPECT/CT. Eur J Radiol. 2012;81(2):360-5.

123. Liu X, Yu L, Primak AN, McCollough CH. Quantitative imaging of element composition and mass fraction using dual-energy CT: three-material decomposition. Med Phys. 2009;36(5):1602-9.

124. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. 2012. Available from: Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_20 12.html.

125. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. 1996 [cited 2022 mar 01]. Available from:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_19 96.html. 126. Saidon P, Oliveira GG, Nishioka AS, Marincovich B, Hohnson E, Rodríguez G, Salazar G, Collado H, López J, Gavelman GG, Fraser H, Pascual MA, Frati A, Lepay D, Woollen S, Cortez J, Yushimito L, Caballero MR, Arango L, Zieher S, ROsa N, Arabetti C. Boas Práticas clínicas: documento das Américas [Internet]. 2005 [cited 2022 mar 01]. Available from: https://hrac.usp.br/wp-

content/uploads/2016/04/documento_americas_organizacao_panam_.pdf.

127. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer. 1950;3(1):32-5.

128. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988;44(3):837-45.

129. Krissak R, Henzler T, Reichert M, Krauss B, Schoenberg SO, Fink C. Enhanced visualization of lung vessels for diagnosis of pulmonary embolism using dual energy CT angiography. Invest Radiol. 2010;45(6):341-6.

130. Thieme SF, Johnson TR, Lee C, McWilliams J, Becker CR, Reiser MF, et al. Dualenergy CT for the assessment of contrast material distribution in the pulmonary parenchyma. AJR Am J Roentgenol. 2009;193(1):144-9.

131. Coupal TM, Mallinson PI, Gershony SL, McLaughlin PD, Munk PL, Nicolaou S, et al. Getting the Most From Your Dual-Energy Scanner: Recognizing, Reducing, and Eliminating Artifacts. AJR Am J Roentgenol. 2016;206(1):119-28.

132. Zucker EJ, Kino A, Schmiedeskamp H, Hinostroza V, Fleischmann D, Chan FP. Feasibility and utility of dual-energy chest CTA for preoperative planning in pediatric pulmonary artery reconstruction. Int J Cardiovasc Imaging. 2019;35(8):1473-81.

133. Sueyoshi E, Tsutsui S, Hayashida T, Ashizawa K, Sakamoto I, Uetani M. Quantification of lung perfusion blood volume (lung PBV) by dual-energy CT in patients with and without pulmonary embolism: preliminary results. Eur J Radiol. 2011;80(3):e505-9.