

Gonzalo Patricio Briceño-Mayorga¹ , Rocío Gutiérrez² , Celine Sotomayor¹, Matías Ebner¹, Felipe Allende³ , Rodrigo Assar² 

Fatores de risco para embolia pulmonar em pacientes com COVID-19 anticoagulados na unidade de terapia intensiva submetidos à angiografia por tomografia computadorizada

Pulmonary embolism risk factors for intensive care unit anticoagulated COVID-19 patients undergoing computed tomography angiography

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência de embolia pulmonar, seu relacionamento com os níveis de dímero D e outros possíveis fatores associados, além dos efeitos adversos da anticoagulação e meios de contraste.

Métodos: Conduziu-se um estudo de coorte retrospectiva em um hospital público chileno. Foram incluídos os pacientes com idade acima de 18 anos com COVID-19, mecanicamente ventilados na unidade de terapia intensiva, admitidos entre março e junho de 2020. Todos os pacientes receberam tromboprolaxia com heparina, que foi aumentada até uma dose de anticoagulação com níveis de dímero D acima de 3µg/mL.

Resultados: Foram acompanhados 127 pacientes, dos quais 73 foram submetidos à angiografia por tomografia computadorizada (média de idade de 54 ± 12 anos; 49 homens). Sessenta e dois dos 73 pacientes (84,9%) receberam anticoagulação total antes da angiografia por tomografia computadorizada. Além disso, 18 dos 73 pacientes tiveram embolia pulmonar (24,7%). Na comparação entre pacientes com e sem embolia pulmonar, não se observaram diferenças significantes

em termos de idade, sexo, obesidade, tabagismo, escores de Wells e Genebra revisado, dímero D ou mortalidade. O uso de anticoagulantes foi similar em ambos os grupos. O número de dias desde o início da anticoagulação até a angiografia por tomografia computadorizada foi significativamente menor no grupo com embolia pulmonar ($p = 0,002$). Três pacientes tiveram lesão renal aguda após o contraste (4,1%), e um paciente teve sangramento importante.

Conclusão: Apesar da anticoagulação, um em cada quatro pacientes com COVID-19 submetidos à ventilação mecânica e avaliados com angiografia por tomografia computadorizada apresentou embolia pulmonar. Com uma maior demora para realização da angiografia por tomografia computadorizada após início de anticoagulação empírica, identificou-se um número significativamente menor de embolias

Descritores: Embolismo pulmonar; Coagulação sanguínea; Infecções; Respiração artificial; Insuficiência respiratória; COVID-19; Meios de contraste/efeitos adversos; Unidades de terapia intensiva; Angiografia por tomografia computadorizada

1. Hospital San Juan de Dios - Santiago, Chile.
2. Faculdade de Medicina, Universidad de Chile - Santiago, Chile.
3. Faculdade de Ciências, Universidad Mayor - Santiago, Chile.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 11 de dezembro de 2020
Aceito em 2 de maio de 2021

Autor correspondente:

Felipe Allende
Faculdade de Ciências, Universidad Mayor
Camino La Pirâmide, 5.750
Santiago 8580000
Chile
E-mail: felipe.allende@umayor.cl

Editor responsável: Alexandre Biasi Cavalcanti

DOI: 10.5935/0103-507X.20210053

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), também conhecida como doença pelo coronavírus 2019



(COVID-19), apresenta espectro clínico amplo variando desde pacientes assintomáticos para pneumonia viral, até condições mais graves, como a síndrome do desconforto respiratório agudo grave, falência de múltiplos órgãos e óbito.⁽¹⁾ Dentre os parâmetros bioquímicos associados com um pior prognóstico, destacam-se os distúrbios da coagulação. Relatou-se que níveis plasmáticos elevados de dímero D se associam com menor sobrevivência de pacientes com COVID-19,⁽²⁾ o que poderia indicar certa predisposição a fenômenos trombóticos. Nessa mesma linha, foi relatada uma incidência mais alta de embolia pulmonar (EP) em pacientes críticos com COVID-19 do que naqueles admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI) por outras causas respiratórias.^(3,4) Considerando-se a situação descrita, o uso de anticoagulantes em doses intermediárias ou altas tem sido recomendado empiricamente em pacientes de alto risco.⁽⁵⁻⁷⁾ Recente estudo retrospectivo sugeriu que o tratamento com anticoagulantes poderia se associar com menor mortalidade em pacientes com COVID-19 grave.⁽⁸⁾ Entretanto, a anticoagulação não é isenta de riscos, de forma que sua utilização deve ser avaliada cuidadosamente.⁽⁶⁾ O exame de escolha para o diagnóstico de EP é a angiografia por tomografia computadorizada (angiotomo), um exame que nem sempre é viável realizar no contexto de pacientes com COVID-19, especialmente naqueles em condição crítica.^(6,9) Além disso, o uso de meios de contraste acarreta o risco de certas complicações, como lesão renal aguda.^(10,11) É importante conhecer a incidência de complicações trombóticas em pacientes com COVID-19 e seu relacionamento com distúrbios da coagulação, para determinar a avaliação do uso de anticoagulação, especialmente em pacientes de UTI, que têm maior risco de trombose e sangramento.

Considerando-se os antecedentes aqui caracterizados, estudou-se uma coorte de pacientes com COVID-19 admitidos à UTI em um centro terciário em Santiago, no Chile, que foi submetida à angiotomo. O objetivo foi avaliar a incidência de EP e seu relacionamento com os níveis de dímero D e outros possíveis fatores associados com maior risco de EP, além da presença de eventos adversos secundários ao tratamento anticoagulante e aos meios de contraste.

MÉTODOS

Conduziu-se um estudo observacional retrospectivo no *Hospital San Juan de Dios*, um centro de ensino, o mais antigo do país, que atende uma população de cerca de 1,1 milhão de pessoas. Admitiram-se à UTI pacientes com idade de pelo menos 18 anos e diagnóstico de COVID-19, submetidos à ventilação mecânica no período

entre 24 de março e 4 de junho de 2020. A confirmação do diagnóstico por SARS-CoV-2 foi realizada por técnica de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em amostras do trato respiratório. Excluíram-se os pacientes que foram extubados antes de 48 horas, intubados por causas não respiratórias, casos de pacientes mal documentados, casos com angiotomo realizada antes da admissão à UTI, transferidos para outro hospital em menos de 7 dias ou sem realização de angiotomo durante seu tratamento. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (resolução 024667), e, devido ao delineamento do estudo, o comitê dispensou a necessidade de se obter a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes foram seguidos desde sua admissão à UTI por 45 dias, ou até seu óbito, transferência para outro centro de atendimento ou alta, de forma que alguns dos pacientes completaram seu seguimento nas alas do hospital. Obtiveram-se dados demográficos, clínicos e laboratoriais a partir dos registros clínicos eletrônicos, que foram avaliados em pacientes com e sem EP. Além disso, para avaliar a probabilidade de EP antes do exame, aplicaram-se o escore de Wells e o escore de Genebra revisado dentro das 24 horas prévias à realização da angiotomo. Para ambas as escalas, definiram-se três grupos de nível de risco. No caso do escore de Wells, pontuações de zero a um, dois a seis e maior que seis foram definidas, respectivamente, como risco baixo, moderado e alto. Para o escore de Genebra revisado, os níveis com zero a três, quatro a dez e maior que dez pontos foram respectivamente definidos como baixo, moderado e alto risco. Todos os pacientes receberam trombopprofilaxia durante a hospitalização, e alguns deles estavam sob anticoagulação desde sua admissão, em razão de condições clínicas prévias. Em caso de níveis de dímero D acima de 3 µg/mL, a dose de heparina foi aumentada para doses de anticoagulação, segundo as diretrizes clínicas locais (Tabela 1).

Tabela 1 - Guia local para terapia anticoagulante

Dímero D (µg/mL)	Dose de anticoagulante
< 3	Dalteparina 5.000UI, 1 vez ao dia, por via subcutânea*
> 3	Dalteparina 5.000UI, 2 vezes ao dia, por via subcutânea (< 80kg) ou 7.500UI, 2 vezes ao dia, por via subcutânea (> 80kg)†
> 3 e suspeita de EP/TVP, ou deterioração respiratória não explicada por outra causa	Dalteparina 100UI/kg, 2 vezes ao dia, por via subcutânea (dose máxima 10.000UI 2 vezes ao dia)†

EP – embolia pulmonar; TVP – trombose venosa profunda. * Se *clearance* de creatinina < 30mL/minuto, foi administrada heparina não fracionada em dose profilática (5.000UI 3 vezes ao dia) por via subcutânea; † se *clearance* de creatinina < 30mL/minuto, foi administrada heparina não fracionada em dose terapêutica (alvo de tempo de tromboplastina parcial ativada 1,5-2 vezes o controle).

Exames laboratoriais

Registrou-se o nível mais alto de dímero D no plasma (medido pelo método de aglutinação de látex) e de fibrinogênio (com utilização do método de Clauss), assim como se documentaram os níveis iniciais de creatinina plasmática (antes da realização da angiograma) e seu valor mais alto de controle nas 48 horas após o contraste.

Eventos adversos

A ocorrência de lesão renal aguda pós-contraste (PC-AKI, sigla do inglês *postcontrast acute kidney injury*) foi avaliada como evento adverso relacionado ao meio de contraste e definido como uma diferença entre os níveis iniciais de controle da creatinina plasmática superior ou igual a 0,3mg/dL, segundo o consenso do *American College of Radiology* (ACR) e da *National Kidney Foundation* (NKF) de 2020.⁽¹²⁾ Com relação à utilização de anticoagulantes, a presença de hemorragia secundária foi avaliada como um evento adverso. A gravidade do sangramento foi definida como determina o *Anticoagulation Control Subcommittee* do *Scientific Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis*, determinando sangramento importante como queda na hemoglobina maior ou igual a 2g/dL ou necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias e/ou sangramento sintomático em um órgão crítico e/ou hemorragia fatal. Considerou-se como hemorragia não importante um sangramento que necessitou de intervenção clínica, porém sem cumprir os critérios para sangramento importante.⁽¹³⁾

Angiografia pulmonar por tomografia computadorizada

Conduziu-se angiograma em equipamentos com 16 e 64 canais após injeção de 70 a 90mL de um meio de contraste isosmolar, utilizando a técnica de rastreamento de bólus e um limite gatilho entre 160 e 250 HU no tronco da artéria pulmonar. As imagens foram reconstruídas com espessura de corte de 1 mm, tanto na janela pulmonar quanto na mediastinal. Os relatórios dos radiologistas foram recebidos, e a localização da EP foi classificada segundo o local do defeito luminal mais proximal e a condição de ser única ou múltipla. Mais ainda, a experiência do radiologista foi registrada como uma medida do número de anos desde a obtenção do título de especialista, para avaliar se existiam diferenças entre os grupos positivo e negativo para EP, com a finalidade de afastar um viés de informação.

Análise estatística

Os resultados são expressos como percentagens ou médias \pm desvios-padrão, conforme apropriado. O intervalo

de confiança (IC) para a taxa de incidência de EP foi obtido pela metodologia de Agresti-Coull. Para análise da influência de cada fator nos resultados referentes à EP, utilizaram-se respectivamente o teste exato de Fisher (valores de razão de chance - RC) e o teste t para comparação de médias, na comparação dos dados binários e contínuos.

Considerou-se estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada com o programa RStudio (v 1.2.5033, R v 3.6.3).

RESULTADOS

Durante o período do estudo foram admitidos à UTI e submetidos à ventilação mecânica um total de 139 pacientes com COVID-19. Doze pacientes foram excluídos, sendo sete com angiografia pulmonar por tomografia computadorizada realizada antes da admissão à UTI, dois por documentação incompleta, um intubado por causas não respiratórias, um extubado antes de 48 horas e um transferido para outro centro nos 7 dias após a admissão. Assim, foram seguidos 127 pacientes, dos quais 54 não foram submetidos a angiograma dentro do seu período de seguimento (Figura 1). Finalmente, foram incluídos 73 pacientes com realização de angiograma em razão de suspeita de EP (média de idade de 54 ± 12 anos; 49 homens). Antes da angiograma, 62 dos 73 pacientes (84,9%) tinham recebido doses plenas de anticoagulação, e 11 dos 73 pacientes receberam doses profiláticas. Ao final do período do estudo, nove pacientes tinham morrido, atingindo taxa de mortalidade de 12,3%; 23 pacientes permaneciam hospitalizados (31,5%); 39 pacientes tiveram alta (53,4%), e dois pacientes foram transferidos para outro hospital (2,7%). Todos os pacientes foram submetidos à angiograma em razão de suspeita clínica de EP.

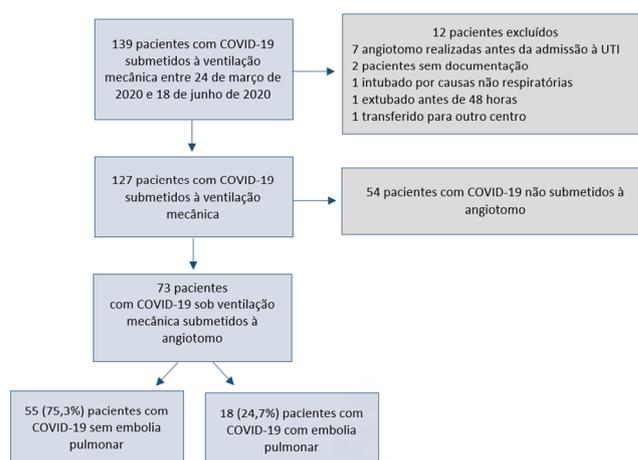


Figura 1 - População de pacientes do estudo.

angiograma - angiografia por tomografia computadorizada; UTI - unidade de terapia intensiva.

Foram detectados, no total, 18 casos de EP, com incidência de 24,7% (IC95% 16,1 - 35,7%), dos quais dez tinham localizações múltiplas (56,6%). Com relação às artérias afetadas, 11 eram segmentais (61,1%), quatro eram subsegmentais (22,2%) e três eram lobares (16,7%). A figura 2 mostra um caso de EP segmentar. Ao comparar pacientes com e sem EP, não se observaram diferenças relacionadas com idade, sexo ou mortalidade. Dois pacientes com EP (2/18; 11,1%) e nove sem EP (9/55; 16,4%) morreram. Os pacientes com EP mostraram uma tendência à menor frequência de obesidade (50% versus 61,8%). Embora sem alcançar significância estatística em razão do tamanho da amostra, tabagismo e os escores de Wells e de Genebra revisado foram os fatores mais preditivos para EP. Uma frequência mais elevada de tabagismo (33,3% versus 21,8%; RC de 1,75), escore de Wells moderado ou alto (100% versus 89,1%; RC de 1,3) e escore de Genebra revisado moderado (83,3% versus 76,3%; RC de 1,33) foram encontrados nos pacientes com EP em comparação aos sem EP. O uso de anticoagulação plena foi similar entre os grupos (83,3% versus 85,5%).

Com relação aos dados laboratoriais, ocorreu tendência a níveis mais altos de dímero D nos pacientes com EP (média 8,6 μ g/mL \pm 4,8 versus 7,9 μ g/mL \pm 5,7), sem obter significância. O pico de níveis de fibrinogênio foi significativamente menor nos pacientes com EP (média 739,8mg/dL \pm 124,6 versus 829,8mg/dL \pm 214,6; p = 0,02).

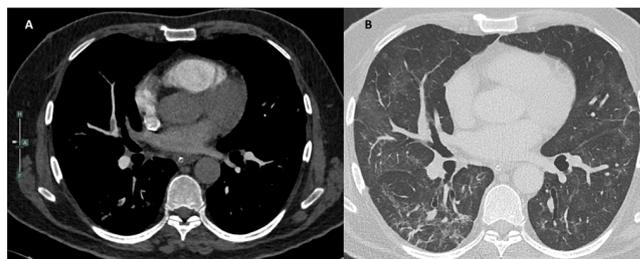


Figura 2 - Tomografia computadorizada pulmonar de um paciente da amostra do estudo. Observa-se um defeito de enchimento no ramo segmentar do lobo médio da artéria pulmonar na janela mediastinal (A). Janelas pulmonares mostrando fenômenos de pneumonia por coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (B).

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes são resumidas na tabela 2.

Em relação ao tempo entre os níveis plasmáticos mais elevados de dímero D até a angiotomo, não se observaram diferenças significantes entre os grupos. Em contraste, ao avaliar o número de dias desde a admissão à UTI até a angiotomo (17,9 \pm 9,7 versus 23 \pm 9,9; p = 0,03) e desde o início da anticoagulação até a angiotomo (7,5 \pm 8,2 versus 14,8 \pm 10,9; p = 0,002), esse número foi significativamente mais baixo no grupo com EP. A experiência dos radiologistas que avaliaram as imagens foi de 5,1 \pm 2,8 e 5 \pm 3,7 anos, respectivamente, para os pacientes com e sem EP (diferença não significativa). Os dados são resumidos na tabela 3.

Tabela 2 - Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes

Característica	Total (n = 73)	Presença de embolia pulmonar (n = 18)	Ausência de embolia pulmonar (n = 55)	Valor de p
Idade	54,3 \pm 12,5	51,2 \pm 13	55,3 \pm 12,3	0,12
Sexo				0,59
Masculino	49 (67,1)	12 (66,6)	37 (67,3)	
Feminino	24 (32,9)	6 (33,3)	18 (32,7)	
Índice de massa corporal				0,27
< 30	30 (41,1)	9 (50)	21 (38,2)	
\geq 30	43 (59,9)	9 (50)	34 (62,8)	
Tabagismo ativo	18 (24,7)	6 (33,3)	12 (21,8)	0,26
Escore de Wells para EP*				0,30
Baixo	4 (5,5)	0 (0)	4 (7,3)	
Moderado ou alto†	67 (91,8)	18 (100)	49 (89,1)	
Escore de Genebra revisado*				0,49
Baixo	14 (19,2)	3 (16,7)	11 (20)	
Moderado ou alto†	57 (78,1)	15 (83,3)	42 (76,3)	
Anticoagulação prévia à angiotomo				0,55
Dose terapêutica	62 (84,9)	15 (83,3)	47 (85,5)	
Dose profilática	11 (15,1)	3 (16,7)	8 (14,5)	
Valor mais alto de dímero D (0,5 μ g/mL)	8 \pm 5,5	8,6 \pm 5,6	7,9 \pm 5,7	0,23
Valor mais alto de fibrinogênio* (mg/dL)	808,9 \pm 200,2	739,8 \pm 124,6	829,8 \pm 214,6	0,02

EP – embolia pulmonar; angiotomo – angiografia pulmonar por tomografia computadorizada. *Houve valores faltantes para o escore de Wells (2), escore de Genebra revisado (2) e valor mais alto de fibrinogênio (4); † para ambas as escalas de risco, os grupos de risco moderado e alto foram combinados em um grupo para buscar uma associação com embolia pulmonar. Os níveis normais de dímero D foram menores que 0,5 μ g/mL e, no nível normal de fibrinogênio, foi entre 150 e 350mg/dL. Resultados expressos por mediana \pm desvio-padrão ou número (%).

Tabela 3 - Características da angiografia por tomografia computadorizada e terapia anticoagulante

Característica	Total (n = 73)	Presença de embolia pulmonar (n = 18)	Ausência de embolia pulmonar (n = 55)	Valor de p
Dias desde o nível mais alto de dímero D até a angiotomo	15,2 ± 5,9	14,5 ± 5	15,4 ± 6,2	0,09
Dias desde o início do tratamento anticoagulante antes da angiotomo	13 ± 10,7	7,5 ± 8,2	14,8 ± 10,9	0,002
Dias desde a admissão à UTI até a angiotomo	21,8 ± 10	17,9 ± 9,7	23 ± 9,9	0,03
Localização do trombo				
Lobar		3 (16,7)		
Segmentar		11 (61,1)		
Subsegmentar		4 (22,2)		

Angiotomo - angiografia pulmonar por tomografia computadorizada; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos por mediana ± desvio-padrão ou número (%).

Finalmente, com relação a eventos adversos, três pacientes apresentaram PC-AKI (4,1%). Apenas um paciente teve hemorragia relacionada com o uso de anticoagulação e teve um hematoma de parede torácica com critérios para sangramento importante. Nenhum dos pacientes com eventos adversos teve EP.

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que 24,6% das angiotomos pulmonares realizadas em pacientes com COVID-19 admitidos à UTI apresentaram EP. Essa incidência é coerente com estudos prévios em pacientes com COVID-19 submetidos à angiotomo (22% - 37%).⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ Contudo, tais estudos consideraram tanto pacientes de enfermarias quanto da UTI. Quando se analisam apenas os pacientes da UTI, a incidência de EP varia entre 25% e 50% nos pacientes submetidos à angiotomo,^(3,18) apesar de receberem anticoagulação profilática. A incidência neste estudo foi no limite inferior da faixa, o que pode ser explicado pelo longo tempo de anticoagulação antes da angiotomo e o tempo prolongado entre a admissão à UTI e a realização da angiotomo.

A alta incidência de EP relatada neste estudo foi detectada, embora 84,9% dos pacientes estivessem anticoagulados, o que reflete o alto risco de complicações trombóticas nos pacientes com COVID-19. Assim, alguns autores propõem o uso de anticoagulação em pacientes críticos com alto risco,⁽⁵⁻⁷⁾ considerando que as complicações de sangramento associadas com seu uso são infrequentes,^(8,20) como ocorreu neste estudo, no qual apenas um paciente teve sangramento importante. Por outro lado, o achado mais significativo foi que quanto maior a demora para realização da angiotomo, uma vez iniciada a anticoagulação empírica, significativamente menos identificações de EP ocorreram. Este fato pode refletir um subdiagnóstico, considerando que tais estudos foram realizados em pacientes sob tratamento. Isso tem um impacto nas ações terapêuticas, já que a anticoagulação poderia ser suspensa em pacientes sem achados de EP, o que, em alguns casos, poderia levar a subtratamento.

Contrariamente a relatos prévios,⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ não se identificou uma associação entre os níveis de dímero D e EP. Isso pode ser explicado pelo fato de que tais estudos incluíram pacientes internados nas enfermarias, além de pacientes na UTI, o que salienta que, nos grupos com EP, houve maior percentagem de pacientes na UTI em comparação aos sem EP. Isso difere da presente coorte, que incluiu apenas pacientes de UTI. Outras potenciais explicações envolvem erro tipo II devido ao tamanho limitado da amostra e o efeito de confusão relacionado ao uso de dose plena de anticoagulantes iniciado dias antes da angiotomo.

Relatou-se que pacientes na UTI têm níveis mais altos de dímero D do que os de fora da UTI;⁽²¹⁾ mais ainda, níveis altos de dímero D se associam com maior grau de inflamação em pacientes com COVID-19,⁽²²⁾ assim, pacientes com condições mais graves teriam níveis de dímero D mais elevados. Consequentemente, os níveis de dímero D teriam papel limitado na predição de trombose em pacientes críticos, considerando-se sua baixa especificidade.

Com respeito aos níveis de fibrinogênio, foram relatados valores elevados em pacientes com COVID-19 no contexto de inflamação aguda, assim como foram descritas disfunção endotelial e fatores protrombóticos.^(23,24) Independentemente do que foi descrito pela literatura, esta coorte mostrou que os pacientes com EP tiveram níveis de pico de fibrinogênio significativamente mais baixos do que os sem EP. Essa associação não foi relatada previamente, e não foi encontrada uma explicação para esse fenômeno. São necessários futuros estudos para esclarecimento dessa associação.

Com relação à segurança da angiotomo, nesta coorte, tal método se mostrou seguro, quando se considera o baixo número de pacientes com PC-AKI. Entretanto, é importante considerar o risco para os profissionais de saúde durante o transporte dos pacientes com COVID-19 a serem submetidos à TC, assim como o risco de descompensação e instabilidade para o paciente, inerente a um paciente crítico.^(25,26)

Com relação a escores para avaliar a probabilidade antes do exame, nem o escore de Wells nem o de Genebra revisado foram úteis para prever a EP em pacientes da UTI. Outro estudo realizado com pacientes de COVID-19 também não encontrou associação entre o valor do escore de Wells e a presença de EP,⁽¹⁷⁾ o que poderia indicar que a aplicação desses escores preditivos teria utilidade limitada para distinguir quais pacientes devem ser submetidos a exames de imagem para confirmação de EP. Embora os valores de OR para cada fator de risco tenham sido obtidos separadamente, com essa análise demos um primeiro passo para um modelo logístico preditivo múltiplo, que deve fazer sentido com a adequação quando se atingir uma amostra maior.

Este estudo é um ensaio observacional retrospectivo e tem diversas limitações. Como a avaliação das complicações tromboembólicas não foi padronizada, ocorreu um longo prazo até a realização da angiografia, de forma que, em sua maioria, os pacientes permaneceram anticoagulados durante todo o tempo, o que pode ter afetado a incidência de EP, que foi, provavelmente, subestimada. Por outro lado, outra limitação deste estudo foi que nem todos os pacientes foram submetidos à angiografia, mas apenas aqueles com suspeita clínica de EP. Essa característica do estudo provavelmente superestimaria a incidência de EP. Além disso, não houve protocolo para de dados laboratoriais, o que pode ter afetado

a investigação do pico de níveis plasmáticos de dímero D e fibrinogênio. Assim, para avaliar a incidência de EP e seu relacionamento dos níveis de dímero D, são necessários e devem ser realizados ensaios prospectivos que incluam um número maior de pacientes.

CONCLUSÃO

Apesar da anticoagulação, um em cada quatro pacientes com COVID-19, submetidos à ventilação mecânica e avaliados por meio de angiografia pulmonar por tomografia computadorizada, tinha embolia pulmonar. O número de dias desde a admissão à unidade de terapia intensiva e o início da anticoagulação até a realização da angiografia pulmonar por tomografia computadorizada foi significativamente menor no grupo com embolia pulmonar. Contudo, não houve relação estatisticamente significativa com os escores preditivos recomendados para embolia pulmonar ou com os níveis de dímero D. São necessários mais estudos, com maior número de pacientes, para aceitar ou rejeitar estes achados.

AGRADECIMENTO

Gostaríamos de agradecer à chefia da Unidade de Terapia Intensiva e da Unidade de Imagem por facilitar nosso acesso às bases de dados para realização deste estudo.

ABSTRACT

Objective: To assess pulmonary embolism incidence, its relationship with D-dimer levels and other possible associated factors in addition to anticoagulation and contrast medium adverse effects.

Methods: A retrospective observational cohort study at a Chilean public hospital was performed. Intensive care unit mechanically ventilated COVID-19 patients older than 18 years old between March and June 2020 were included. All patients received heparin thromboprophylaxis, which was increased to the anticoagulation dose with D-dimer greater than 3µg/mL.

Results: A total of 127 patients were followed up, of whom 73 underwent pulmonary computed tomography angiography (mean age, 54 ± 12 years; 49 men). Sixty-two of the 73 patients (84.9%) received full anticoagulation before computed tomography angiography. In addition, 18 of the 73 patients had pulmonary embolism (24.7%). When comparing patients with and without pulmonary

embolism, no significant differences were observed in age, sex, obesity, smoking, Wells and revised Geneva scores, D-dimer or mortality. Anticoagulant use was similar in both groups. Days from the start of anticoagulation until computed tomography angiography were significantly lower in the pulmonary embolism group ($p = 0.002$). Three patients presented post contrast-acute kidney injury (4.1%), and one patient had major bleeding.

Conclusion: Despite anticoagulation, one in four COVID-19 patients connected to mechanical ventilation and evaluated with pulmonary computed tomography angiography had pulmonary embolism. With a longer the delay in performing computed tomography angiography once empirical anticoagulation was started, significantly less pulmonary embolism was identified.

Keywords: Pulmonary embolism; Blood coagulation; Infections; Respiration, artificial; Respiratory insufficiency; COVID-19; Contrast media/adverse effects; Intensive care units; Computed tomography angiography

REFERÊNCIAS

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
2. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
3. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98.
4. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-6.
5. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID 19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6.
6. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favoloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Fracesse DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73.
7. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81.
8. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9.
9. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(4):447-51.
10. Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR contrast agent registry. *Radiology*. 1997;203(3):611-20.
11. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, MacLeod AM, Barsoum RS, Mehta RI, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.
12. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, et al. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Kidney Med*. 2020;2(1):85-93.
13. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
14. RStudio Team. RStudio. Boston, MA: RStudio; 2020. Available from: <https://www.rstudio.com/>
15. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189-E191.
16. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Haded MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020;297(3):E335-E338.
17. Whyte MB, Kelly PA, Gonzalez E, Arya R, Roberts LN. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;195:95-9.
18. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001365.
19. Desborough MJ, Doyle AJ, Griffiths A, Retter A, Breen KA, Hunt BJ. Image-proven thromboembolism in patients with severe COVID-19 in a tertiary critical care unit in the United Kingdom. *Thromb Res*. 2020;193:1-4.
20. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122-4.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
22. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):548-57.
23. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet*. 2020;395(10239):1758-9.
24. Ribes A, Vardon-Bouines F, Mémier V, Poette M, Au-Duong J, Garcia C, et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul*. 2020;77:100735.
25. McLenen M. Use of a specialized transport team for intrahospital transport of critically ill patients. *Dimens Crit Care Nurs*. 2004;23(5):225-9.
26. Blakeman TC, Branson RD. Inter- and intra-hospital transport of the critically ill. *Respir Care*. 2013;58(6):1008-23.