

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope

Paolo Prandoni, M.D., Ph.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D., Ph.D.,
Martin H. Prins, M.D., Ph.D., Maurizio Ciammaichella, M.D., Marica Perlati, M.D.,
Nicola Mumoli, M.D., Eugenio Bucherini, M.D., Adriana Visonà, M.D.,
Carlo Bova, M.D., Davide Imberti, M.D., Stefano Campostrini, Ph.D.,
and Sofia Barbar, M.D., for the PESIT Investigators*

N ENGL J MED 375;16 NEJM.ORG OCTOBER 20, 2016

Introdução

- ▶ Síncope: perda de consciência súbita, curta duração e com resolução espontânea
- ▶ Causada por hipoperfusão cerebral temporária
- ▶ Causas
 - ▶ Neuronais
 - ▶ Vasovagal
 - ▶ Seio-carotídeo
 - ▶ Induzida por fármacos
 - ▶ Anti-hipertensores
 - ▶ Depleção de volume
 - ▶ Cardiovascular
 - ▶ Arritmia
 - ▶ Doença cardíaca estrutural
 - ▶ Embolia pulmonar

Introdução

- ▶ Embolia pulmonar (TEP) é incluída no diagnóstico diferencial de causa de síncope
 - ▶ Na maioria dos manuais
 - ▶ Linhas orientadoras internacionais não são claras no algoritmo diagnóstico nestes pacientes
 - ▶ Faltam estudos rigorosos que determinem a prevalência de TEP em doentes hospitalizados por síncope
 - ▶ Doença potencialmente fatal com tratamento eficaz pouco considerada em doentes admitidos por síncope

Objectivo

- ▶ Determinar a prevalência de TEP num grande número de pacientes que foram hospitalizados por episódio inaugural de síncope, independentemente de haver ou não explicações alternativas para o quadro.

Desenho do estudo

- ▶ Estudo transversal prospectivo
- ▶ Prevalência de TEP em pacientes
 - ▶ Maiores de 18 anos
 - ▶ Hospitalizados pelo primeiro episódio de síncope
- ▶ Síncope
 - ▶ Perda de consciência transitória de instalação súbita
 - ▶ Duração inferior a 1 minuto
 - ▶ Resolução espontânea
 - ▶ Causas óbvias excluídas
 - ▶ Convulsão epiléptica
 - ▶ AVC
 - ▶ Trauma craniano

Desenho do estudo

- ▶ 11 hospitais
 - ▶ 100 000 mil habitantes cada
- ▶ Causas de internamento
 - ▶ Trauma secundário a quedas
 - ▶ Co-morbilidades severas
 - ▶ Incapacidade de identificar causa de síncope
 - ▶ Alta probabilidade de síncope cardíaca

Avaliações do estudo

- ▶ Completas em 48h após a admissão ao hospital
 - ▶ Protocolo de estudo específico
- ▶ História clínica
 - ▶ Sintomas prodrómicos
 - ▶ Doença cardíaca prévia
 - ▶ Hemorragia recente
 - ▶ Causas de depleção de volume
 - ▶ Fármacos hipotensores ou cronotrópicos
 - ▶ Edema ou rubor dos membros inferiores
 - ▶ Risco de tromboembolia venosa
 - ▶ Cirurgia recente
 - ▶ Trauma
 - ▶ Doença infecciosa nos 3 meses prévios
 - ▶ Imobilização por mais de 1 semana
 - ▶ Cancro
 - ▶ História de TEP

Avaliações do estudo

- ▶ Exame físico
 - ▶ Arritmias
 - ▶ Taquicardia
 - ▶ Doença valvular cardíaca
 - ▶ Hipotensão (PAS < 110 mmHg)
 - ▶ Disfunção autonómica
 - ▶ Taquipneia (> 20 / min)
 - ▶ Edema ou rubor das pernas

Avaliações do estudo

- ▶ Exames complementares de diagnóstico
 - ▶ Radiografia do tórax
 - ▶ ECG
 - ▶ Gasimetria
 - ▶ D-dímeros

- ▶ Em casos específicos
 - ▶ Massagem do seio carotídeo
 - ▶ Tilt
 - ▶ Ecocardiograma
 - ▶ Holter
 - ▶ Profilaxia de tromboembolia venosa

Determinação de TEP

- ▶ Probabilidade pré-teste
 - ▶ Pontuação simplificada de Wells
 - ▶ Provável
 - ▶ Improvável
- ▶ D-dímeros
 - ▶ 250 - 500 µg/mL

Table 1. Simplified Wells Score for Assessment of the Pretest Clinical Probability of Pulmonary Embolism.*

Variable	Points
Clinical signs or symptoms of deep-vein thrombosis	3.0
Alternative diagnosis less likely than pulmonary embolism	3.0
Heart rate >100 beats/min	1.5
Immobilization or surgery in the previous 4 wk	1.5
Previous venous thromboembolism	1.5
Hemoptysis	1.0
Active cancer	1.0

* A total score of 4.0 or lower indicates that pulmonary embolism is unlikely, and a score higher than 4.0 indicates that pulmonary embolism is likely. This table was adapted with permission from Wells et al.⁸

Determinação de TEP

- ▶ Wells improvável + D-dímeros < 250 - 500 µg/mL
 - ▶ Exclusão de TEP

- ▶ Wells provável +/- D-dímeros > 250 - 500 µg/mL
 - ▶ Angio-TC torácica
 - ▶ Cintigrafia V/Q
 - ▶ Insuficiência renal
 - ▶ Alergia ao contraste iodado
 - ▶ Autópsia

- ▶ Avaliação da carga trombótica

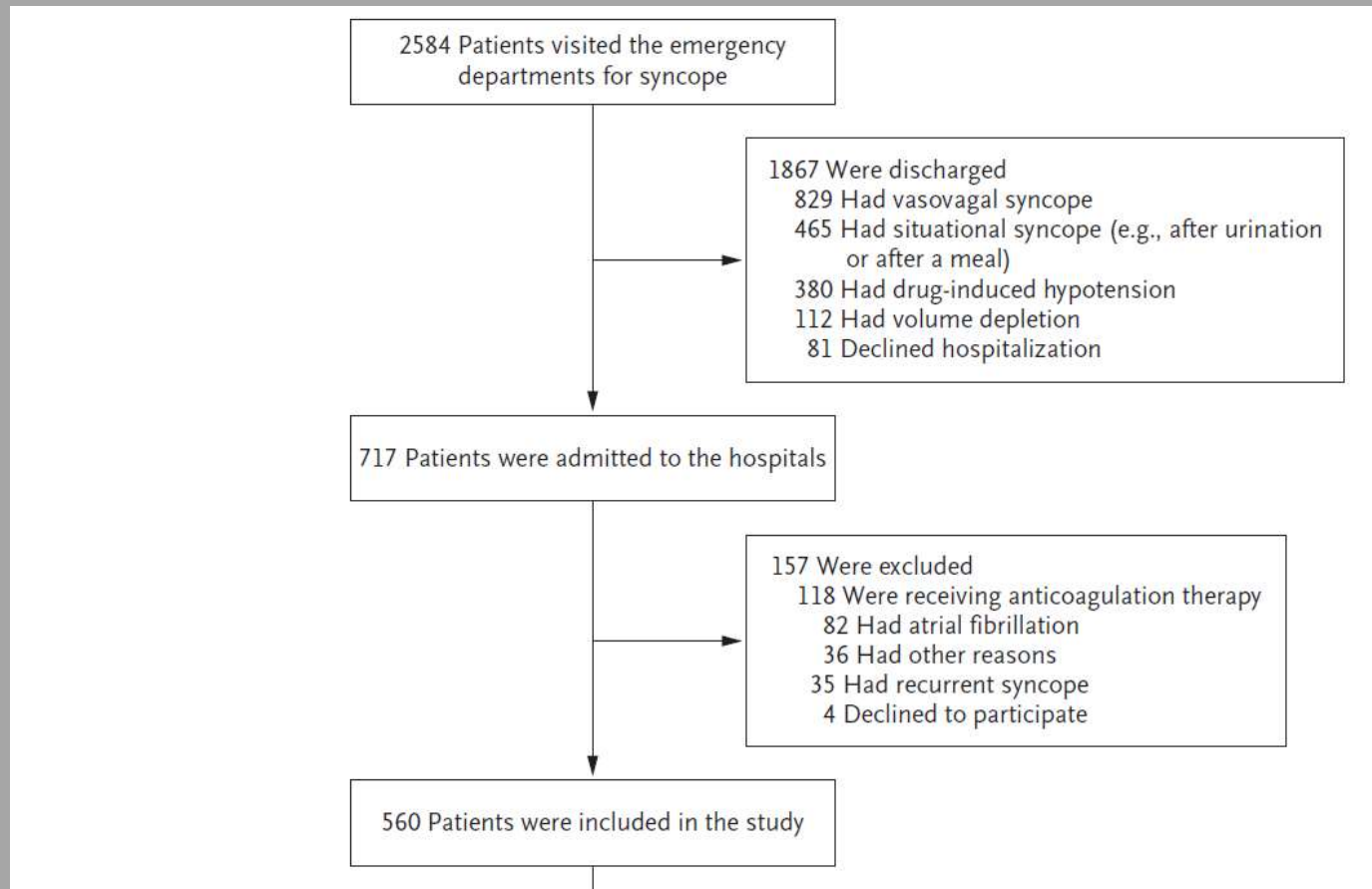
Análise estatística

- ▶ Estudo piloto
 - ▶ 50 pacientes
 - ▶ 6 com TEP
 - ▶ Prevalência estimada: 10-15%
 - ▶ Necessidade de 550 pacientes para intervalo de confiança de 95%

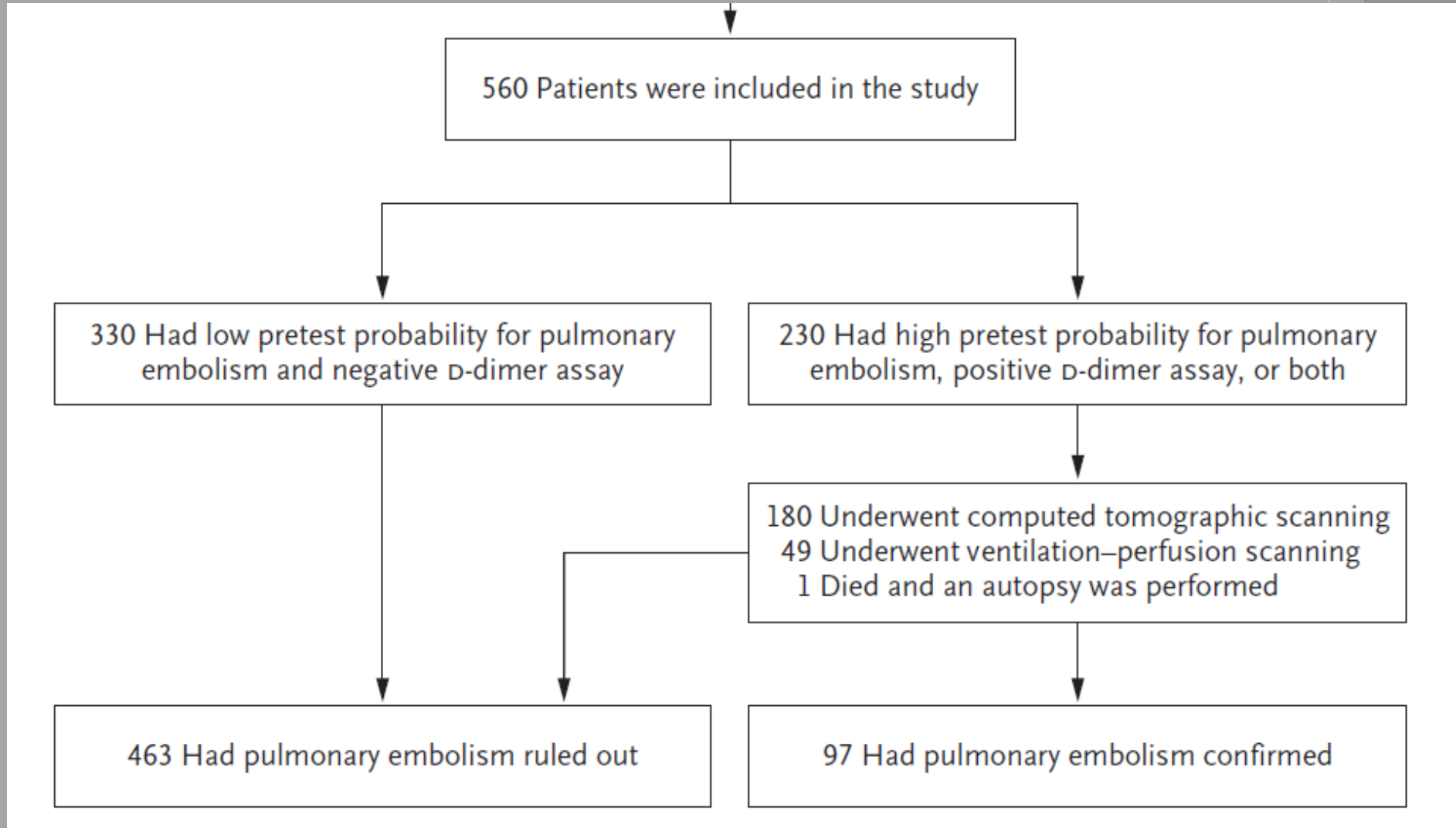
- ▶ Teste χ^2 para variáveis categóricas
- ▶ t-student para variáveis contínuas
- ▶ Odds ratio por regressão logística
- ▶ SPSS 22,0

Resultados

▶ Pacientes de Março de 2012 a Outubro de 2014



Resultados



Resultados

Characteristic	All Patients (N = 560)	Pulmonary Embolism Confirmed (N = 97)	Pulmonary Embolism Ruled Out (N = 463)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Age					
Mean — yr	76±14	77±13	76±14		0.84
Median (interquartile range) — yr	80 (72–85)	78 (73–85)	80 (72–85)		0.68
≥70 yr — no. (%)	435 (77.7)	78 (80.4)	357 (77.1)	1.22 (0.71–2.11)	0.48
≥80 yr — no. (%)	294 (52.5)	45 (46.4)	249 (53.8)	0.74 (0.48–1.15)	0.19
Male sex — no. (%)	223 (39.8)	37 (38.1)	186 (40.2)	1.09 (0.69–1.71)	0.71
Obese — no. (%)	34 (6.1)	6 (6.2)	28 (6.0)	1.02 (0.41–2.55)	0.96
Previous venous thromboembolism — no. (%)	31 (5.5)	11 (11.3)	20 (4.3)	2.83 (1.31–6.13)	0.006
Potential explanations for syncope — no. (%)					
Neurally mediated†	149 (26.6)	20 (20.6)	129 (27.9)	0.67 (0.39–1.15)	0.14
Orthostatic hypotension‡	112 (20.0)	14 (14.4)	98 (21.2)	0.63 (0.34–1.15)	0.13
Cardiac disorders§	94 (16.8)	11 (11.3)	83 (17.9)	0.59 (0.30–1.15)	0.12
Undetermined	205 (36.6)	52 (53.6)	153 (33.0)	2.34 (1.50–3.65)	<0.001
Clinical features — no. (%)					
Prodromal symptoms	227 (40.5)	41 (42.3)	186 (40.2)	1.09 (0.70–1.69)	0.70
Respiratory rate >20 breaths/min	77 (13.8)	44 (45.4)	33 (7.1)	10.80 (6.34–18.45)	<0.001
Heart rate >100 beats/min	107 (19.1)	32 (33.0)	75 (16.2)	2.55 (1.56–4.19)	<0.001
Systolic blood pressure <110 mm Hg	141 (25.2)	35 (36.1)	106 (22.9)	1.90 (1.19–3.04)	0.006
Clinical signs of deep-vein thrombosis	60 (10.7)	39 (40.2)	21 (4.5)	14.20 (7.79–25.71)	<0.001
Risk factors for venous thrombosis — no. (%)					
Prolonged immobility	38 (6.8)	10 (10.3)	28 (6.0)	1.79 (0.84–3.81)	0.13
Recent trauma or surgery	27 (4.8)	7 (7.2)	20 (4.3)	1.72 (0.71–4.20)	0.23
Active cancer	65 (11.6)	19 (19.6)	46 (9.9)	2.21 (1.23–3.97)	0.007
Infectious disease	49 (8.8)	12 (12.4)	37 (8.0)	1.63 (0.81–3.25)	0.17

Resultados - Carga trombótica

▶ Angio-TC

- ▶ 72 pacientes
 - ▶ Ramo principal em 30 (41,7%)
 - ▶ Lobar em 18 (25%)
 - ▶ Segmentar em 19 (26,4%)
 - ▶ Subsegmentar em 5 (6,9%)

▶ Cintigrafia V/Q

- ▶ 24 pacientes
 - ▶ >50% de área dos dois pulmões em 4 (16,7%)
 - ▶ 26-50% de área dos dois pulmões em 8 (33,3%)
 - ▶ 1-25% de área dos dois pulmões em 12 (50%)

▶ Autópsia

- ▶ 1 paciente
 - ▶ Envolvimento de ambos os ramos da artéria pulmonar

Resultados

- ▶ TEP confirmada
 - ▶ 52 dos 205 pacientes com síncope de causa indeterminada (25,4%)
 - ▶ 45 dos 355 pacientes com explicações alternativas (12,7%)
 - ▶ 31 (68,9%) embolia lobar ou mais proximal ou defeito de perfusão superior a 25%
 - ▶ Prevalência aumentadas nos doentes com TEP
 - ▶ Taquipneia
 - ▶ Taquicardia
 - ▶ Hipotensão
 - ▶ Sintomas de TVP
 - ▶ TEP prévios
 - ▶ Cancro
 - ▶ 24 (24,7%) sem manifestações clínicas

Discussão

- ▶ Avaliação sistemática de TEP numa série grande de doentes que foram hospitalizados pelo primeiro episódio de síncope
- ▶ Prevalência de TEP elevada, 1 em cada 6, cerca de 17,3%
- ▶ 1 em cada 4 com síncope sem cauda determinada
- ▶ 13% dos pacientes com causa alternativa
- ▶ Doentes com clínica sugestiva e cancro com maior prevalência
 - ▶ 25% sem manifestações clínicas

Discussão

- ▶ Prevalência superior que em outros estudos
 - ▶ Exames realizados apenas em subgrupos seleccionados → subestimar prevalência
 - ▶ Este estudo usou doentes consecutivos submetidos a um algoritmo diagnóstico
 - ▶ Multicêntrico
 - ▶ 15-20%

Discussão - Metodologia

- ▶ Inclusão apenas de doentes internados
 - ▶ Excluídos os tratados em ambulatório
- ▶ Diagnóstico de síncope é difícil
 - ▶ Depende da história clínica
 - ▶ Testemunhas credíveis
 - ▶ Incerteza na causalidade de TEP com síncope
- ▶ Algoritmo diagnóstico para síncope baseado em linhas orientadoras internacionais
 - ▶ Algoritmo específico não era obrigatório nos vários centros

Discussão - Metodologia

- ▶ Diagnóstico por imagem apenas realizado nos doentes com risco pré-teste elevado e/ou D-dímeros superior ao limiar
 - ▶ Valor do limiar de D-dímeros não foi ajustado para a idade
- ▶ Protocolo de estudo não incluía verificação da presença de TVP em doentes sintomáticos
 - ▶ Desconhece-se a taxa desta complicação
- ▶ A procura de causas alternativas para a síncope ficou ao critério dos médicos que avaliaram os doentes
 - ▶ Causas alternativas poderão ter sido subdeclaradas
 - ▶ 205 pacientes sem causa determinada clinicamente
- ▶ TEP é improvável em doentes com vários episódios de síncope ou que estejam sob anticoagulação
 - ▶ Foram excluídos do estudo e estes resultados não são aplicados a estes doentes.
- ▶ Não foi efectuado seguimento dos doentes com TEP

Discussão

- ▶ Síncope espectável em doentes com TEP
 - ▶ Se o trombo causar uma obstrução súbita das artérias pulmonares proximais, comprometendo transitoriamente o débito cardíaco
 - ▶ 49 do 73 doentes confirmados por angio-TC ou autópsia a localização mais proximal do embolo eram os ramos principais ou lobares
 - ▶ 12 dos 24 doentes confirmados por cintigrafia tinham defeito de perfusão > 25%
- ▶ Em 40% a obstrução vascular foi pequena
 - ▶ Síncope associada a outra causa não esclarecida
 - ▶ Mecanismos vasopressores ou cardioinibitórios
 - ▶ Indução de arritmias com a passagem de um embolo pelo coração

Conclusão

- ▶ Nos doentes hospitalizados com episódio inaugural de síncope, não estando a receber terapêutica anticoagulante:
 - ▶ TEP confirmada em 17,3%
 - ▶ Prevalência de TEP maior nos doente sem outra explicação para a síncope

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope

Paolo Prandoni, M.D., Ph.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D., Ph.D.,
Martin H. Prins, M.D., Ph.D., Maurizio Ciammaichella, M.D., Marica Perlati, M.D.,
Nicola Mumoli, M.D., Eugenio Bucherini, M.D., Adriana Visonà, M.D.,
Carlo Bova, M.D., Davide Imberti, M.D., Stefano Campostrini, Ph.D.,
and Sofia Barbar, M.D., for the PESIT Investigators*

N ENGL J MED 375;16 NEJM.ORG OCTOBER 20, 2016