



FACULDADE NOBRE DE FEIRA DE SANTANA
BACHARELADO EM FISIOTERAPIA

ISAMARA VITÓRIO DOS SANTOS LEAL
THAINARA MARIA ADORNO CERQUEIRA

**UTILIZAÇÃO DA ULTRASSONOGRRAFIA PARA AVALIAÇÃO DE EDEMA AGUDO
DE PULMÃO EM PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

FEIRA DE SANTANA - BA
2020

ISAMARA VITÓRIO DOS SANTOS LEAL
THAINARA MARIA ADORNO CERQUEIRA

**UTILIZAÇÃO DA ULTRASSONOGRRAFIA PARA AVALIAÇÃO DE EDEMA AGUDO
DE PULMÃO EM PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Nobre de Feira de Santana como requisito parcial obrigatório para obtenção do grau de Bacharel em Fisioterapia, sob a supervisão da Prof. Ms. André Ricardo Almeida.

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Lisboa Cordeiro.

FEIRA DE SANTANA - BA

2020

**UTILIZAÇÃO DA ULTRASSONOGRAFIA PARA AVALIAÇÃO DE EDEMA AGUDO
DE PULMÃO EM PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

ISAMARA VITÓRIO DOS SANTOS LEAL
THAINARA MARIA ADORNO CERQUEIRA

Aprovado em ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

PROF. Dr. ANDRÉ LUIZ LISBOA CORDEIRO
(ORIENTADOR)

PROF. MSc. ANDRÉ RICARDO ALMEIDA
(PROFESSOR DE TCC II)

ESP. LEONARDO ALMEIDA DE MORAES COSTA
(CONVIDADO)

FACULDADE NOBRE DE FEIRA DE SANTANA

UTILIZAÇÃO DA ULTRASSONOGRAFIA PARA AVALIAÇÃO DE EDEMA AGUDO DE PULMÃO EM PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ISAMARA VITÓRIO DOS SANTOS LEAL¹
THAINARA MARIA ADORNO CERQUEIRA¹
ANDRÉ LUIZ LISBOA CORDEIRO²

RESUMO

Introdução: O sistema respiratório humano, possui nos pulmões espaços para filtração de fluidos, o excesso de água manifesta-se como edema pulmonar. Na avaliação da presença de fluidos pulmonares em pacientes críticos a ultrassonografia pulmonar, possui maior sensibilidade, sendo mais eficaz que a ausculta pulmonar e a radiografia do tórax. Esta avaliação rápida de baixo custo e alta precisão, permite precocemente e especificamente intervenções que proporcionam um ágil tratamento.

Objetivo: Revisar a utilização da ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada através de sites: Pubmed, SciELO e LILACS, que abordam a utilização da ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos, publicados entre o ano de 2006 a 2020. Foram empregadas como norte as palavras: edema pulmonar, edema agudo, ultrassom pulmonar, avaliação, cirurgia, pacientes críticos, UTI, cuidados intensivos; sinônimos e palavras relacionadas adicionados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”, segundo Descritores em Ciências de Saúde (DeCS). Realizou-se a pesquisa em abril de 2020. **Resultados:** Foram encontrados artigos após a leitura do resumo e títulos, sendo cinco selecionados pelos critérios de inclusão, verificando a utilização da ultrassonografia para avaliação de edema agudo pulmonar em pacientes críticos e a soma dos resultados clínicos, observou-se que o método de avaliação é eficiente, fornecendo precisão diagnóstica moderada à alta, permitindo tratamento precoce. **Conclusão:** Conclui-se que utilizando a ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos fornece um diagnóstico eficaz e menores riscos.

Palavras-chave: Edema pulmonar, Ultrasonografia, cuidados intensivos

ULTRASONOGRAPHY FOR THE ASSESSMENT OF PULMONARY EDEMA

ABSTRACT

Introduction: The human respiratory system has spaces in the lungs for the filtration of fluids, excess water is manifested as pulmonary edema. In assessing the presence of pulmonary fluids in critically ill patients, pulmonary ultrasound has greater sensitivity, being more effective than pulmonary auscultation and chest radiography. This rapid evaluation of low cost and high precision, allows early and specifically interventions that provide an agile treatment. **Objective:** Review the utilization of ultrasonography for the evaluation of acute pulmonary edema in critical patients. **Method:** This is a systematic review carried out through sites: Pubmed, Scielo and LILACS, which address the use of ultrasonography for the evaluation of acute pulmonary edema in critical patients, published from 2006 to 2020. The following words were used as north: pulmonary edema, acute edema, pulmonary ultrasound, evaluation, surgery, critical patients, ICU, intensive care; synonyms and related words added by Boolean operators "AND" and "OR", according to Health Sciences Descriptors (Decs). The survey was conducted in April 2020. **Results:** Articles were found after reading the abstract and titles, 5 were selected by inclusion criteria, verifying the use of ultrasonography to evaluate acute pulmonary edema in critical patients and the summary of clinical results, it was observed that the evaluation method is efficient, providing moderate to high diagnostic precision, allowing early treatment. **Conclusion:** It is concluded that utilizing ultrasonography for the evaluation of acute pulmonary edema in critical patients provides an effective diagnosis and lower risks.

Keywords: Pulmonary edema, Ultrasonography, intensive care.

INTRODUÇÃO

O sistema respiratório humano, em sua fisiologia sem anormalidades, possui em seus pulmões espaços para filtração de fluidos. O filtrado pulmonar localiza-se no espaço intersticial, tendo sua movimentação determinada através do gradiente de pressão e sua remoção através do sistema linfático pulmonar¹. O excesso de água extravascular manifesta-se como edema pulmonar agudo ocasionando hipoxemia². O edema pulmonar é constantemente relacionado a patologias cardíacas como lesão valvar, insuficiência cardíaca e doença coronariana³⁻⁴. O aumento de fluidos, respostas inflamatórias sistêmicas a cirurgia, transfusão sanguínea, isquemia miocárdica colaboram para concentração de líquido no pulmão, afetando a troca gasosa e desencadeando um desconforto respiratório⁵.

Na avaliação da presença de fluidos pulmonares em pacientes críticos a Ultrassonografia Pulmonar (USP) demonstra possuir maior sensibilidade, sendo mais eficaz que ausculta pulmonar e a radiografia do tórax⁶. Sua eficácia é resultante de um transdutor, posto em uma região do corpo a ser examinada, capaz de modificar os ecos retratados pelo interior do corpo humano em registros que serão decodificados eletronicamente em uma imagem⁷. Servindo para um diagnóstico não invasivo que vem ganhando popularidade nessas últimas décadas, sendo simples e de fácil manuseio⁸.

A presença no exame ultrassonográfico de artefatos acústicos verticais conhecidos como Linhas B é de relevância semiótica na examinação de líquido alveolar e na estimativa de fluidos extra-alveolares⁹. Originadas da linha pleural e sincronizadas com o ciclo respiratório, sua quantificação possui relação direta com a espessura de septos interlobulares e com a diminuição da ventilação pulmonar¹⁰.

Por ser uma interface rápida, de baixo custo e alta precisão, tornou-se ferramenta importante no diagnóstico de edema agudo de pulmão em pacientes críticos^{11,12}. Sua aplicabilidade evita exposição a radiações, permite repetidas realizações sendo de altíssima valia a pacientes gravemente enfermos¹³.

Esta avaliação rápida possibilita de forma mais precoce e específica intervenções clínicas e fisioterapêuticas, proporcionando tratamento ágil, prevenindo a necessidade da ventilação mecânica invasiva, diminuindo a incidência de pneumonia associada ao ventilador e diminuindo as complicações associadas¹⁴⁻¹⁶.

Frente a relevância de sua aplicação, este trabalho tem por objetivo revisar a utilização da ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática baseada na seguinte pergunta de investigação: “Qual o impacto da utilização da ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos?” A pesquisa foi constituída com base na estratégia PICO¹⁷.

As seguintes bases de dados decorreram de pesquisas realizadas através de sites a título de: Pubmed, SciELO (Scientific Electronic Libray Online) e Revista científica da América Latina (LILACS). Foram empregadas como norte as seguintes palavras: edema pulmonar, edema agudo, ultrassom pulmonar, avaliação, cirurgia, pacientes críticos, UTI, cuidados intensivos; sinônimos e palavras relacionadas adicionados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”, de acordo com Descritores em Ciências de Saúde (DeCS). A pesquisa foi realizada em abril de 2020.

Critérios de elegibilidade

Artigos publicados que abordem sobre a utilização da ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos, disponíveis em inglês, português ou espanhol, publicados entre o ano de 2006 e 2020, com o intuito de reciclar tópicos. Foram excluídos da pesquisa estudos de pacientes com doenças múltiplas e raras, estudos primário, estudos em crianças, aqueles que não conseguimos uma tradução completa, relatos de casos e observações clínicas.

Extração dos dados

A primeira etapa se deu através do rastreamento de dados, que foi selecionado por meio de temas, a segunda etapa foi realizada através das leituras dos artigos e da confecção de resumos, e na terceira e última etapa a verificação do mesmo e uma leitura completa dos dados adquirido. Em seguida foi realizado uma leitura minuciosa

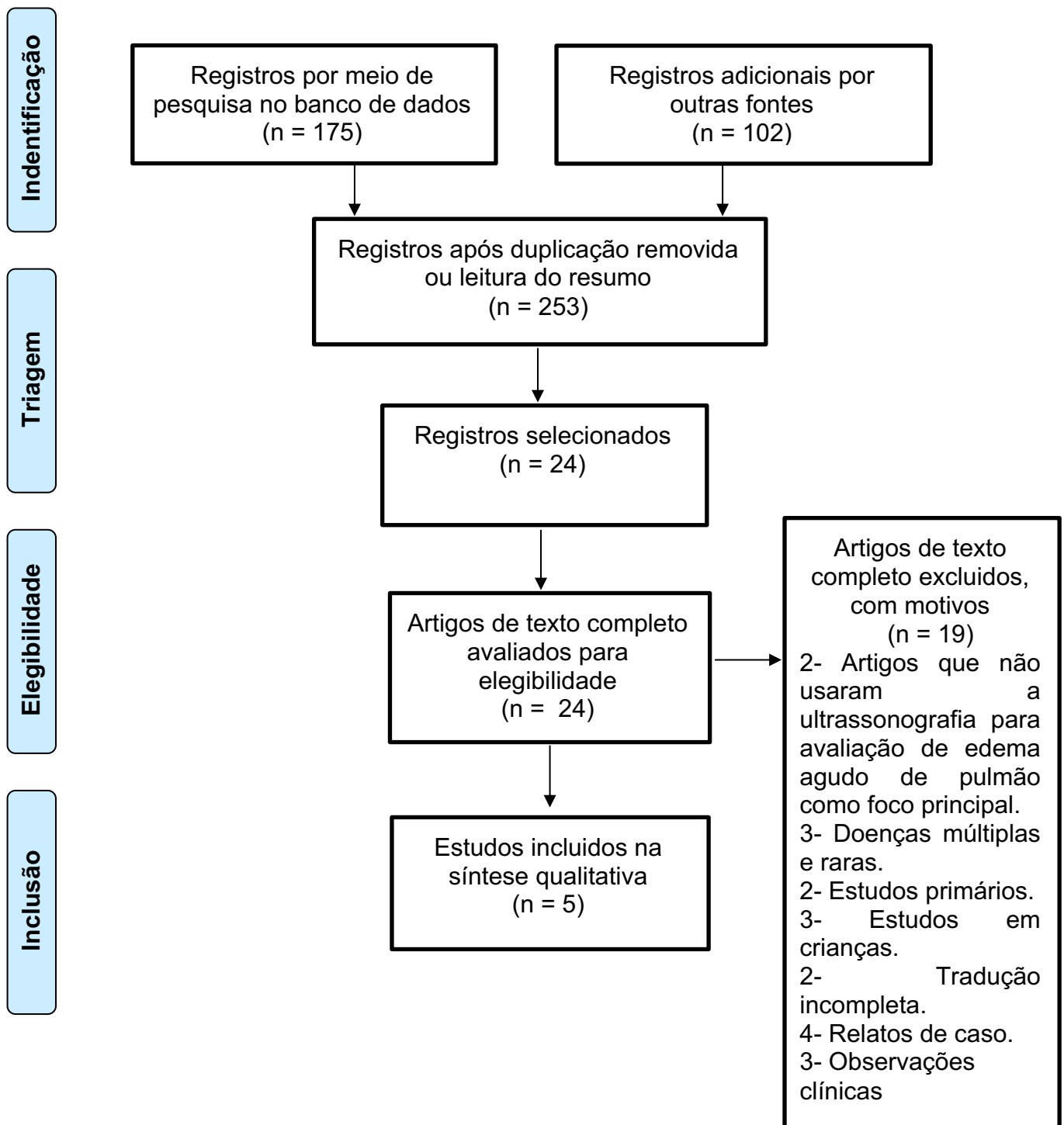
e crítica do estudo em questão. Os dados retirados dos artigos foram organizados da seguinte forma: autores, títulos, revista, ano, resumo e conclusão, proporcionando o alcance de informações para a pesquisa.

O desenvolvimento de dados dos artigos e a verificação dos aspectos metodológicos foi efetuada por dois revisores autônomos, se houver contraposição por meio, os revisores verificarão novamente, se permanecer, um terceiro revisor independente avaliou e tomou a decisão final. A pesquisa foi baseada em itens presentes no protocolo PRISMA¹⁸ para revisões sistemáticas.

RESULTADOS

Foram encontrados vinte e quatro artigos após a leitura do resumo e títulos, dos quais apenas cinco foram selecionados pelos critérios de inclusão. Aqueles que não usaram a ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão como foco principal (2) ou estudos de pacientes com doenças múltiplas e raras (3), estudos primários (2), estudos em crianças (3), artigos que não conseguimos uma tradução completa (2), relatos de casos (4), observações clínicas (3) também foram excluídos do estudo. O fluxograma presente na figura 1 mostra todos os critérios e bancos de dados usados para selecionar os artigos.

Figura 1. Fluxograma para obtenção de estudos prospectivos com base na ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos.



Os cinco estudos inclusos nesta revisão sistemática relatam a utilização da ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos e a soma dos resultados clínicos, sendo apresentados na tabela 1.

Cox et al.²⁰ apresentou em seus estudos baixa congruência dos achados da ultrassonografia pulmonar e ausculta pulmonar para diagnóstico de edema pulmonar. Já Wooten et al.¹⁹ e Neto et al.¹⁵ demonstraram maior acurácia na utilização da ultrassonografia pulmonar comparada com radiografia de tórax no diagnóstico de edema pulmonar. Bekgoz et al.¹⁹ conseguiu também evidenciar significativa sensibilidade e especificidade para edema pulmonar em pacientes com disfunção pulmonar aguda. Koh et al.¹⁸ além do correto diagnóstico da ultrassonografia pulmonar e cardíaca na dispnéia, conseguiu demonstrar em seus trabalhos eficácia ultrassonográfica na diferenciação do edema pulmonar nefrogênico do cardiogênico, como mostra a tabela 1.

Tabela 01. Dados gerais de estudos prospectivos inclusos, utilizando ultrassonografia pulmonar na avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos.

Autor/Ano	Amostra	Desenho do estudo	Média de idade	Objetivo	Resultados
Wooten et al¹⁹.	99	Estudo prospectivo de corte observacional	60 anos	Comparar a precisão do US de cabeça versus a radiografia de tórax no diagnóstico de edema pulmonar.	US de cabeça mostrou maior sensibilidade (96%) comparado à radiografia do tórax (65%) no diagnóstico de edema pulmonar.
Koh et al¹⁸.	231	Estudo observacional prospectivo	67,8 anos	Avaliar a acurácia da ultrassonografia pulmonar e cardíaca em pacientes com dispnéia indiferenciada na UTI e DE.	No geral a ultrassonografia pulmonar e cardíaca demonstrou acurácia moderada com diagnóstico correto em 68,3% para edema pulmonar em pacientes com dispnéia indiferenciada.
Neto et al¹⁵.	37	Estudo prospectivo	73,2 ± 14,7 anos	Investigar a eficácia da ultrassonografia pulmonar seguindo o protocolo (BLUE) no diagnóstico de insuficiência	Apresentou acurácia significativamente elevada comparada a radiografia de tórax (84% vs. 43%;). Tendo especificidade e sensibilidade, 86% e 87% para edema

				respiratória aguda (IRA).	hemodinâmico pulmonar e 88% e 90% para pneumonia.
Cox et al²⁰.	926	Estudo observacional prospectivo	18 anos	Comparar a eficácia da ausculta pulmonar e a ultrassonografia pulmonar no diagnóstico de edema pulmonar em pacientes críticos.	O USP demonstrou possuir maior precisão que a ausculta pulmonar.
Bekgoz et al¹⁹.	383	Estudo observacional prospectivo	65,5 ± 15,5 anos	Avaliar a eficácia da ultrassonografia pulmonar baseada no protocolo (BLUE) em pacientes com disfunção pulmonar aguda	Apresentou respectivos achados de sensibilidade e especificidade; 87,6% e 98,2% para edema pulmonar.

US: Ultrassonografia; UTI: Unidade de terapia intensiva; DE: Departamento de emergência; BLUE: Ultrassom pulmonar à beira do leito em situações de emergência.

DISCUSSÃO

Com base nos resultados obtidos nesta revisão sistemática, podemos observar que a utilização da ultrassonografia para avaliação de edema agudo de pulmão viabilizada à beira do leito, fornece precisão diagnóstica moderada à alta, otimiza o diagnóstico e oportuniza tratamento precoce aos pacientes críticos.

Segundo Neto et al.¹⁵ a utilização à beira do leito, em situações de emergência, da ultrassonografia pulmonar possibilita diagnóstico de forma precisa e com boa sensibilidade, concedendo diagnóstico final de alto rendimento, possuindo precisão maior que a radiografia. Tais achados contribuem para avaliação mais segura e prognóstico mais eficiente, visando aprimorar de maneira ágil e específica as possibilidades terapêuticas.

Bekgoz et al.¹⁹ também evidenciou alta sensibilidade e especificidade da US na detecção de edema pulmonar secundária a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Demonstrando assim ser um relevante fator adicional a diagnósticos, proporcionando otimização na tomada de decisão, minimizando erros, de forma a melhorar o tratamento e o prognóstico em cenários emergenciais.

Estudo realizado por Wooten et al¹⁹ em pacientes dispnéicos à beira do leito, conseguiu demonstrar valor preditivo negativo (VPN) mais alto (96% versus 72%),

confirmando maior sensibilidade na detecção de edema pulmonar quando comparado a radiografia torácica. Esse aumento estatístico dos verdadeiros-negativos encontrado através da US demonstra baixa acurácia da modalidade radiográfica, resultando na imprecisão diagnóstica, o que dificulta a elaboração de um protocolo de urgência terapêutica. Conclusão congruente ao desfecho encontrado por Neto et al¹⁵ em seu trabalho.

Os autores Wooten et al¹⁹ ainda conseguiram observar que os pacientes optavam pela técnica da ultrassonografia pulmonar, pois não era necessário serem retirados do quarto para o procedimento, mantendo seus familiares por perto e verificando o resultado com facilidade na tela. Refletindo maior confiabilidade do paciente ao processo.

Já Koh et al.¹⁸ demonstrou em seu estudo acurácia moderada da US em pacientes com dispneia indiferenciada admitidos no Departamento de emergência (DE), e que fatores como condições corporais (excesso de gordura corporal, enfisema subcutâneo e a existência de curativos), incapacidade do paciente de contribuir com a avaliação e o fato da coorte heterogênea de condições clínicas apresentadas pelos pacientes no DE normalmente ser maior que na UTI, podem ter influenciado esse resultado. Apesar disso o autor conclui que a agregação da USP associada a achados clínicos e radiológicos, tem significância diagnóstica para uma efetiva predição a pacientes agudamente enfermos.

Ainda segundo o autor Koh et al.¹⁸ a utilização da ultrassonografia pulmonar em ambientes emergenciais torna-se eficiente, uma vez que pode ser realizado ao mesmo tempo que outros procedimentos e tratamentos, além de ser um método indolor, não invasivo e possível de repetições. Comprovando assim a USP como instrumento adjuvante para uma avaliação mais efetiva e segura, favorecendo abordagem mais intensiva aos pacientes críticos, de maneira a reduzir a possibilidade de prognósticos desfavoráveis como hipóxia severa, ocasionando progressão da depressão respiratória e fatalmente uma parada cardiorrespiratória.

Cox et al.²⁰ trouxeram como foco em seu trabalho, a avaliação da congruência entre ausculta pulmonar e ultrassonografia pulmonar no diagnóstico de edema agudo de pulmão em pacientes críticos. Seus achados demonstraram que a ausculta pulmonar possui menor confiabilidade na detecção de fluidos pulmonares, porém maior concordância quando captados pela US. A potencial precisão diagnóstica do USP perante a baixa acurácia da ausculta, baixa essa intensificada em pacientes

submetidos a ventilação mecânica, torna esse instrumento importante auxílio para uma investigação clínica mais fidedigna e método de monitoramento das respostas a protocolos terapêuticos em pacientes agudamente enfermos.

Para Cox et al.²⁰ a introdução da USP pode ser efetuada de maneira gradual no meio clínico, incluindo um treinamento prático para realização do procedimento. De maneira a se tornar um instrumento de aperfeiçoamento a abordagem terapêutica de urgência.

Percebemos assim que os cinco autores foram congruentes frente à importância da introdução da modalidade USP em meio a pacientes críticos. Sendo viés positiva sua generalização, padronização dos critérios e validação nas unidades emergenciais pelo importante valor incremental proporcionado ao diagnóstico e prognóstico dos mesmos.

As limitações encontradas nos estudos prospectivos utilizados foram: os artigos não abordarem de forma exclusiva a utilização da ultrassonografia na avaliação de edema agudo de pulmão em pacientes críticos; a execução de avaliação em grupos heterogêneos.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados apresentados, conclui-se que a utilização da ultrassonografia para avaliação de edema agudo em pacientes críticos, fornece um diagnóstico eficaz de forma ágil, preciso e com menores riscos, proporcionando assim um prognóstico mais efetivo.

REFERÊNCIAS

1. Murray JF. Pulmonary edema: pathophysiology and diagnosis. *Tuberc Lung Dis* 2011;15(2):155-60.
2. Assaad S, Kratzert WB, Shelley B, Friedman MB, Perrino A Jr. Assessment of Pulmonary Edema: Principles and Practice. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):901-914.

3. Lee P.Y, Slinas M. F, Lora P.L, Reynolds E.M, Enciso G.G. Edema pulmonar agudo por hidroclorotiazida: una reacción adversa pococonocida. Rev Chil Enferm Respir. 2015; 31(2): 105-108.
4. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al.III-Diretrizes-14.Insuficiencia cardíaca crônica .Arq Bras Cardiol 2009;93(1):3-70.
5. Assaad S, Shelley B, Perrino A. Transpulmonary Thermodilution: Its Role in Assessment of Lung Water and Pulmonary Edema. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(4):1471-1480.
6. Blanco PA, Cianciulli TF,Pulmonary edema assessed by ultrasound: Impact in cardiology and Intensive care practice. Echocardiography. 2016;33(5):778-787.
7. Leite KKA, Mangilli LD, Sassi FC, Limongi SCO, Andrade CRF.Ultrasonography and swallowing: a critical review of the literature. Audiol Commun Res. 2014; 19(4):412-20.
8. Wang Y, Shen Z, Lu X, Zhen Y, Li H. Sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of acute pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. MedUltrason. 2018; 1(1):32-36.
9. Seidowsky A, VilaineÈ, Mansencal N, ÉbelA, Vilão C, Cheddani L, et al.Ultrasound and pulmonary dialysis. Nephrol ther. 2019;14(1):S73-S81.
10. Lichtenstein D. Novel approaches to ultrasonography of the lung and pleural space: where are we now?Breathe (Sheff) .2017 Jun;13(2):100-111.
11. Neto MJF, Junior RA, Vieira FAC, Silva PSD, Funari MBG, Advances in lung ultrasound. Einstein. Print version ISSN. 2016;14:1679-4508.
12. Enghard P, Rademacher S, Nee J, Hasper D, Engert U, Jörres A, et al.Crit Care. Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients. 2015 Feb 6;19(1):36.

13. Wang Y, Gargani L, Barskova T, Furst DE, Cerinic MM. Arthritis Res Ther. Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease associated interstitial lung disease: a literature review. 2017 Sep 18;19(1):206.
14. Brogi E, Bignami E, Sidoti A, Shawar M, Gargani L, Vetrugno L, et al. Could the use of bedside lung ultrasound reduce the number of chest x-rays in the intensive care unit?. Cardiovasc Ultrasound. 2017 Sep 13;15(1):23.
15. Kollef Re, Horst HM, Prang L, Brock WA. Reducing the duration of mechanical ventilation: three examples of change in the intensive care unit. New Horiz. 1998;6(1):52-60.
16. Powell J, Graham D, O`Reilly S, Punton G. Acute Pulmonary Oedema. Nurs Stand. 2016 Feb 3;30(23):51-9
17. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC, The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev. LatinoA. 2007;15:3.
18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Grupo PRISMA-P. Preferred Report Items For Systematic Review and Meta-Analysis Protocols. Syst Rev. 2015;1:1-4.
19. Wooten WM, Shaffer LET, Hamilton LA. Bedside ultrasound versus chest radiography for detection of pulmonary edema. J Ultrasound Med. 2019 Apr;38(4):967-973.
20. Koh Y, Chua M.Y, Ho WH, Lee C, Chan GWH, Kuan WS. Assessment of dyspneic patients in the emergency department using point-of-care lung and cardiac ultrasonography—a prospective observational study. J Thorac Dis 2018;10(11):6221-6229.
21. Dexheimer-Neto FL, Andrade JMS, Raupp ACT, Townsend R.S, Beltrami FG, Brisson H, et al. Diagnostic accuracy of the bedside lung ultrasound in emergency

protocol for the diagnosis of acute respiratory failure in spontaneously breathing patients. *J Bras Pneumol.* 2015;41(1):58-64.

22. Cox EGM, Koster G, Baron A, Kaufmann T, Eck RJ, Veenstra TC, et al. Should the ultrasound probe replace your stethoscope? A SICS-I sub- study comparing lung ultrasound and pulmonar auscultation in the critically ill. *Crit Care.* 2020;13;24:14

23. Bekgoz B, Kilicaslan I, Bildik F, Keles A, Demircan A, Hakoglu O, et al. Blue protocol ultrasonography in emergency department patients presenting with acute dyspnea. *Am J Emerg Med.* 2019;37(11):2020-2027.