

Solange Aparecida Petilo de Carvalho Bricola

**Avaliação dos fatores associados a
tromboembolismo pulmonar (TEP),
em uma série de autópsias de dez anos**

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

Área de concentração: Emergências Clínicas
Orientador: Prof. Dr. Milton de Arruda Martins

São Paulo
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Bricola, Solange Aparecida Petilo de Carvalho

Avaliação dos fatores associados a tromboembolismo pulmonar (TEP),
em uma série de autópsias de dez anos / Solange Aparecida Petilo de Carvalho
Bricola. – São Paulo, 2009.

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

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Emergências Clínicas.

Orientador: Milton de Arruda Martins.

Descritores: 1. Tromboembolismo pulmonar 2. Autópsia 3. Tromboembolia
venosa 4. Fatores de risco 5. Diagnóstico

USP/FM/SBD-424/09

Dedico este trabalho a todos os pacientes que foram objeto deste estudo e anonimamente contribuíram com a ciência em benefício de outras vidas.

Agradecimentos



Agradeço primeiramente a DEUS, que sempre norteou meus pensamentos, minha vida e meus sentimentos. Mantém-me firme na fé e na coragem, e é a verdadeira inspiração para tudo nesse mundo, a partir das missões por Ele destinadas!

Dedico especial agradecimento ao Prof. Dr. Milton de Arruda Martins. Sempre conheci o chefe amigo, solicitei auxílio em diversas situações de angústia profissional e familiar, e ali estava o homem de bom senso. Agora vivenciei a experiência de ser sua aluna na pós-graduação, oportunidade à qual serei eternamente grata. Além dos ensinamentos, tive a felicidade de aprender com sua humildade e sabedoria de quem muito conhece. Chorei em muitas das nossas reuniões, mas certamente sorrimos muito mais. Os chocolates sempre estiveram presentes, e de fato adoçaram esses quatro maravilhosos anos que, muito além de trazer conhecimentos técnicos, estimularam-me a entender o que realmente significa ser um professor. Muito obrigada! Aprendi muito com o mestre!

Agradeço aos doutores Edison Paiva e Arnaldo Lichtenstein, uma dupla inigualável no dinamismo. Sempre atentos aos artigos de ponta, com entusiasmo de quem escreve o seu próprio trabalho, incansáveis na prática do ensino, com uma vocação explícita para formar pessoas. Muitas vezes o Dr. Arnaldo, com seu senso inteligente de humor e praticidade, intrigava-me pela sabedoria fluente. Já o Dr. Edson, com sua sutileza de ações e seu poder de síntese nas informações, mostrava objetividade e competência entusiasmadoras. Esses ingredientes da dupla me nortearam e ampararam em todo o projeto, dos sonhos à execução. A vocação para mestre, assim como para a Medicina e as Ciências da Saúde, vão muito além do saber, passando principalmente pelo saber fazer. Muito obrigada, eternos coorientadores!

Ao Samuel, primeiro revisor dos relatórios de autópsias, por seu esmero e saber, juntamente com a equipe de alunos de iniciação científica do curso de Medicina, que viabilizaram a primeira etapa deste trabalho, minha eterna gratidão.

À equipe de informática, Jurandir e Gianini, que contribuíram de forma efetiva para o sucesso deste trabalho. Muito obrigada!

Aos meus amigos e companheiros de doutorado:

Fernando Marcuz, especial companheiro de disciplinas e de todas as fases do doutorado. Nos apoiamos mutuamente e nos encorajamos a cada etapa. Meu muito obrigada pelo apoio incondicional!

Cristina Helena e Marcuz Zulian, sempre atentos aos prazos, normas e demais circunstâncias, compartilhando entre o grupo o incentivo e a determinação.

Flavinha Ribas, ex-aluna, atual colaboradora, grande amiga e parceira das horas críticas, em que um auxílio de ordem prática foi diferencial no processo do trabalho. Conciliando sempre o humor descontraído da juventude e a responsabilidade do adulto. Muito obrigada pela sua colaboração e presença nessa fase da minha vida!

A Ivan Kaup, Suelen e Ulisses, minha equipe de trabalho na clínica geral, que mantiveram nosso serviço atuante com o mesmo brilho e competência, para que eu pudesse me ausentar e dedicar-me às horas finais do projeto com a confiança necessária para alcançar os resultados. Muito obrigada!

Às minhas alunas estagiárias, pela eterna colaboração no dia-a-dia e pelo entusiasmo com que executam seu trabalho no nosso serviço, especialmente Lígia, Mariana, Juliana e Iris.

Aos meus amigos especiais Johny, Celso, Ata, Júlio, Joel, Jacob, Chin, Lúcia, Patrô, Arlene, Saporetti e toda a equipe da Clínica Geral, que incansavelmente apoiaram-me de forma carinhosa e incentivadora.

À minha amiga Mariluz, pelo apoio de amiga, confidente, mãe e mulher, que partilha das mesmas angústias e enfrenta semelhantes desafios. Pelo incentivo e pela amizade, muito obrigada!

À minha amiga Iolanda, professora brilhante, pesquisadora dedicada, médica especial e amiga valiosa de todas as horas, de conhecimento fantástico e apoio incondicional. Minha eterna gratidão pela nossa amizade!

À equipe do SVO, com sua habitual colaboração e dedicação às solicitações, especialmente ao Nilton. Muito obrigada!

À equipe do Arquivo Médico, pela habitual gentileza e presteza, pelo valioso auxílio de todas as horas e por atender às inúmeras solicitações, especialmente Angela Burgus e Magali.

À nossa equipe de ambulatório, especialmente Eliete, Célia, Silvana e Leda, cada uma em determinado posto, pela eterna colaboração de todos os dias com sorriso e apoio constantes, que fizeram diferença nos dias de trabalho.

À nossa equipe de secretaria, capitaneada pela Rose Poly, amiga perseverante e companheira que, com sua voz mansa e delicada, sempre trouxe apoio e soluções eficientes. Muito obrigada!

Ao meu amigo Valtinho do InCor, parceiro de muitas atividades, que nunca me falta. Companheiro de profissão e, sobretudo, anjo da guarda dos meus pais nessa fase que muito estive distante de tudo para alcançar o objetivo final.

Ao meu eterno professor de Farmácia Hospitalar, George Washington, pelo entusiasmo transmitido no início de minha vida profissional, pela seriedade incutida nos trabalhos que me ensinou. Muito obrigada!

Aos amigos leais, hoje fisicamente distantes, mas eternamente no meu coração: Veruska, Pilan, Milena e Carol Aoqui. Muito obrigada por tudo sempre!

Aos profissionais dedicados que me apoiaram e auxiliaram nesta fase final: Raquel, Rodolfo, Ricardo Ozaki e Lara. Muito obrigada!

Aos professores Roberto, Amouni e Margarete da Universidade Presbiteriana Mackenzie, pelo carinho e acolhimento nos momentos críticos do trabalho. Muito obrigada!

Ao casal Robervânio e Silvanira, que cuidaram do meu lar e dos meus bichinhos, permitindo-me trabalhar em paz para concretização deste projeto. Muito obrigada!

À minha família maravilhosa e especial, sem a qual eu jamais poderia encontrar suporte e determinação para trilhar este caminho:

Meus amados sobrinhos e afilhados, que, com seus sorrisos inocentes e toda a tecnologia de ponta, estavam sempre ali para partilhar dos meus momentos de impasse: João Lucas, Pedro Henrique, Ana Vitória, Tábata, Iago e Bárbara.

Minhas cunhadas-irmãs, Ana Vera e Lurdinha, carinhosas e companheiras de todos os momentos.

Minha irmã de alma Marcela, desde a infância minha irmãzinha dedicada e companheira, fiel em todos os momentos, especialmente neste. Muito obrigada!

Meus irmãos Sid e Neno, tão diferentes e intrigantes em relação a esse caminho que escolhi, e ao mesmo tempo incondicionalmente parceiros. Amo vocês!

Meus pais, Pascoal e Nalva, minha razão de viver e ser, presença constante em minha vida, dos desafios às vitórias, dos tropeços ao erguer, para sempre alicerce e exemplo no meu viver.

Meu único e amado filho, Felipe, grande projeto da minha vida. Hoje homem, eternamente meu companheirinho de gostosuras. Obrigada, filho, pela sua eterna compreensão em relação aos meus outros projetos e por todo o apoio e entusiasmo que você sempre me concedeu. TE AMO!!! *“Do tamanho do mundo... e muito mais!”*

Chegou a hora de agradecer ao meu grande amor! Ted, você é sábio, tolerante, amigo incondicional, companheiro das horas difíceis e adorável parceiro dos meus mais felizes projetos: as viagens pelo mundo. Mas você consegue se superar e me surpreender sempre. Nunca precisei tanto de apoio como na fase final deste projeto, e encontrei em você tudo o que um dia sonhei na vida. Te amo, meu eterno amor!!!

A autópsia impede que os médicos enterrem seus erros com os mortos.

Autor desconhecido

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário



Resumo

Summary

Agradecimentos

1. Introdução.....	2
1.1. História	2
1.2. Epidemiologia.....	6
1.3. Conceito	9
Tromboembolismo pulmonar (TEP).....	9
1.3.1. Etiopatogenia.....	9
1.3.2. Fisiopatologia	11
1.3.2.1. Alterações cardiovasculares	11
1.3.2.2. Alterações respiratórias.....	11
1.3.2.3. Alterações gasosas.....	12
1.3.3. Diagnóstico	13
1.3.4. Fatores de risco	14
Mobilidade reduzida.....	14
Idade	15
História prévia de TEV	16
Insuficiência vascular periférica	16
Obesidade.....	17
Trombofilias.....	17
Gravidez e pós-parto.....	18
Terapia de reposição hormonal (TRH) e contracepção hormonal (CCH).....	18
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC).....	19
Infarto agudo do miocárdio (IAM)	19
Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI).....	20

Acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH)	20
Doenças reumatológicas ativas e doenças inflamatórias intestinais	21
Doenças respiratórias.....	21
Infecções.....	22
Síndrome nefrótica	23
Neoplasias, quimioterapia e hormonioterapia.....	23
Unidade de terapia intensiva (UTI)	25
Cateteres venosos centrais (CVC).....	25
Cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz).....	26
Cateter para hemodiálise.....	26
Tabagismo	27
1.3.5. Autópsia.....	27
1.4. Justificativa do estudo	32
2. Objetivos	35
2.1. Principal.....	35
2.2. Secundários	35
3. Método	37
3.1. Delineamento do estudo.....	37
3.2. Análise estatística	44
4. Resultados	47
4.1. Características da população estudada	47
4.1.1. Mortalidade e autópsias	47
4.1.2. Aspectos demográficos	48
4.1.3. Diagnósticos encontrados	50
4.2. Associação entre as variáveis <i>fator</i> estudadas e o <i>desfecho</i> tromboembolismo pulmonar	61
5. Discussão	72
6. Conclusão.....	80
7. Referências.....	84

Resumo

Bricola SAPC, Avaliação dos fatores associados a tromboembolismo pulmonar (TEP), em uma série de autópsias de dez anos. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 90 p.

INTRODUÇÃO: A literatura demonstra que tromboembolismo venoso permanece como uma doença subdiagnosticada entre os pacientes hospitalizados, com aproximadamente 25% dos casos associados à internação. **OBJETIVOS:** Avaliar as doenças associadas ao desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar (TEP) diagnosticado em autópsias, e demonstrar a frequência de TEP como causa do óbito ou fator contributivo. **MÉTODOS:** Estudo caso-controle retrospectivo, realizado no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1995 a 2004. Revisamos os relatórios diagnósticos das autópsias, identificando TEP fatal, quando TEP foi a causa de morte, e TEP não fatal, quando TEP foi doença associada. **RESULTADOS:** 1.506 pacientes (502 casos e 1.004 controles), 18.359 óbitos no período, média 2.040; 71,2% desses submetidos a autópsias. Observou-se importante declínio nas taxas de autópsias. De 1995-1999 (87,2%) e 2000-2004 (54,4%); $p = 0,016$. Dos 502 casos (3,8%), em 328 (2,5%) TEP foi causa de morte e 174 (1,3%), causa contributiva. Gênero: 51,6% homens e 48,4% mulheres. Idade: TEP fatal (328) vs controles (1.004), diferença estatisticamente significativa ($p = 0,013$). Condições prevalentes: câncer grupo, 31,4%, pós-operatório grupo, 17,2%, infecção grupo, 11,7%, e AVC grupo, 11%. Câncer de pulmão, 3,5%, câncer de cérebro e linfoma, 2,8%. Tempo de internação foi utilizado como indicador de imobilização. Outras doenças: AVCH (7,7%), pós-operatório de abdome (6,7%), pneumonia (5,9%), AVCI (3,1%) e pós-operatório vascular (4%) foram frequentes no grupo controle. Em contrapartida, aterosclerose (1,4%), ITU (1,2%), pós-operatório de ginecologia (0,8%), pós-operatório de obstetrícia (0,6%) e doença falciforme (0,6%) foram

frequentes no grupo TEP. Cirrose, média de 14,9 dias de internação dos controles vs TEP com 4,4 dias ($p < 0,001$). Análise multivariada incluiu as condições com $p \leq 0,20$ da univariada, idade e tempo de internação. Fator “protetor” para TEP: aneurisma de aorta (OR 0,02, IC 95% 0,46-0,56; $p = 0,004$), cirrose (OR 0,16, IC 95% 0,08-0,34; $p < 0,001$) e SIDA (OR 0,44, IC 95% 0,23-0,84; $p = 0,013$). Entretanto, AVCI (OR 1,82, IC 95% 1,04-3,19; $p = 0,035$), câncer de cérebro (OR 2,47, IC 95% 1,28-4,78; $p = 0,007$), câncer indeterminado (OR 3,12, IC 95% 1,01-9,68; $p = 0,049$), DPOC (OR 2,83, IC 95% 1,47-5,43; $p = 0,002$), ICC (OR 1,71, IC 95% 1,11-2,62; $p = 0,015$) e ITU (OR 4,34, IC 95% 1,05-17,82; $p = 0,042$) mostraram associação positiva com TEP. Idade vs TEP (OR 1,10, IC 95% 1,04-1,16; $p = 0,001$). Tempo de internação vs TEP (OR 1,19, IC 95% 1,05-1,36; $p = 0,008$). **DISCUSSÃO:** A porcentagem dos pacientes com TEP permanece inalterada, ocorrência de 4,1% e 3,4% no primeiro e no segundo períodos, com uma média de 3,8%. Em 50,4% dos pacientes não foi realizado o diagnóstico clínico de TEP. **CONCLUSÃO:** Constatou-se AVCI, câncer de cérebro indeterminado, DPOC, ICC e ITU com significância estatística e associação com TEP. Algumas fraquezas do presente estudo devem ser apuradas, e talvez explicarão as discordâncias com a literatura para algumas doenças. A identificação de fatores associados a TEP auxiliarão no diagnóstico precoce.

DESCRITORES: tromboembolismo pulmonar, autópsia, tromboembolia venosa, fatores de risco, diagnóstico.

Summary

Bricola SAPC. Evaluation on factors associated to pulmonary thromboembolism (PE) in a series of ten years of autopsies. [thesis] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 90 p.

INTRODUCTION: Literature shows that venous thromboembolism (VTE) remains as a sub-diagnostic disease among hospitalized patients, approximately 25% of all cases are associated to hospitalization. **PURPOSE:** Evaluate diseases associated to pulmonary thromboembolism (PE) development diagnosed in autopsies, and demonstrate the frequency of PE as cause of death or as a contributive factor. **METHOD:** The reports performed from 1995 to 2004 in a Brazilian tertiary referral medical school we reviewed for a retrospective study the autopsies diagnosis, identified as fatal PE, when PE was the cause of death and nonfatal PE, when PE was an associated disease. **RESULTS:** 1,506 patients (502 cases and 1004 controls), 18,359 deaths during the period, average 2,040; 71.2% of these were submitted to autopsies. It was observed an important decline in the autopsies rates. From 1995-1999 (87.2%) and 2000-2004 (54.4%) $p = 0.016$. From 502 cases (3.8%), 328 (2.5%) PE was the cause of death and 174 (1.3%) PE was contributive cause. Gender: 51.6% males and 48.4% females. AGE: fatal PE (328) vs controls (1,004) significant statistic difference ($p = 0.013$). Prevalent Conditions: cancer group, 31.4%, postsurgical group, 17.2%, infectious group, 11.7%, and CVA group, 11%. Pulmonary Cancer, 3.5%, Brain cancer and Lymphoma, 2.8%. Hospitalization period was taken as immobilization indicator. Other diseases: HCVA (7.7%), abdomen postsurgical (6.7%), pneumonia (5.9%), ICVA (3.1%) and vascular postsurgical (4%) were frequent in the control group. On the other hand, atherosclerosis (1.4%), UTI (Urinary Tract Infection) (1.2%), gynecology postsurgical (0.8%), obstetrics postsurgical (0.6%) and sickle cell anemia (0.6%) were frequent in the PE group. Cirrhosis, average of 14.9 hospitalization days of the controls vs PE with 4.4

days ($p < 0.001$). Logistic regression analysis includes the in univariate analysis with $p \leq 0.20$, age and the hospitalization period. Protector factor for PE: Aortic aneurysm (OR 0.02, 95% CI 0.46-0.56; $p = 0.004$), cirrhosis (OR 0.16, 95% CI 0.08-0.34; $p < 0.001$) and SIDA (OR 0.44, 95% CI 0.23-0.84; $p = 0.013$). However, ICVA (OR 1.82, 95% CI 1.04-3.19; $p = 0.035$); brain cancer (OR 2.47, 95% CI 1.28-4.78; $p = 0.007$); undetermined cancer (OR 3.12, 95% CI 1.01-9.68, $p = 0.049$), COPD (OR 2.83, 95% CI 1.47-5.43; $p = 0.002$), CHF (OR 1.71, 95% CI 1.11-2.62; $p = 0.015$) and UTI (OR 4.34, 95% CI 1.05-17.82; $p = 0.042$), showed positive association with PE. Age vs PE (OR 1.10, 95% CI 1.04-1.16; $p = 0.001$). Hospitalization Period vs PE (OR 1.19, 95% CI 1.05-1.36; $p = 0.008$). **DISCUSSION:** The percentage of patients with PE remains unchanged, occurrence of 4.1% and 3.4% in the first and second periods, with an average of 3.8%. In 50.4% of the patients, the clinical diagnosis of TEP was not performed. **CONCLUSION:** We certified ICVA, brain cancer, undetermined cancer, COPD, CHF and UTI with significant association with PE. Some weaknesses of the present study should be refined, and maybe will explain the disagreement with the literature to some diseases. The identification of factors associated to PE will help in precocious diagnosis.

DESCRIPTORS: pulmonary thromboembolism, autopsies, venous thromboembolism, risk factors, diagnosis.

1

Introdução



1. Introdução

1.1. História

Na história do tromboembolismo venoso (TEV), ao contrário da maior parte das doenças, encontramos poucos relatos de casos na Antiguidade, talvez pelo fato de o homem atualmente estar mais sedentário. Na Antiguidade, não existem registros de casos verdadeiros, compatíveis com o diagnóstico de trombose venosa.¹ Segundo Mannucci¹, a trombose venosa também não está entre as várias enfermidades mencionadas na Bíblia. Huang Ti “apud”, por volta de 2650 A.C., escreveu: “... Quando a coagulação impede de sentir o pulso e o sangue cessa de circular de forma benéfica, então os coágulos sanguíneos na perna causam peso e dor...”, conforme Anning². Anning² certamente estava descrevendo um caso de trombose arterial. Extensas pesquisas realizadas nos escritos de Hippócrates, Galenus, Celius Aurelianus, Ibn an-Nafiz, Avicena “apud” e outros não puderam identificar casos que poderiam razoavelmente ser atribuídos a trombose venosa, conforme Mannucci¹.

O primeiro caso de trombose venosa, conforme Dexter, está bem documentado e ilustrado em um manuscrito do século XIII “apud”, e está atualmente preservado em Paris, na Biblioteca Nacional³. Esse manuscrito, conforme Mannucci¹, descreve um caso tratado por um cirurgião parisiense, Henry Du Perche “apud”, de um homem jovem da Normandia, chamado Raul, que aos 20 anos de idade apresentava um edema com nódulos na perna esquerda e, na perna direita, outro edema com mais de nove úlceras, aparentando ser uma perna séptica com trombose venosa.

O segundo caso possível foi descrito por um médico italiano, Ugo Benzi “apud”, no início do século XIV: “[...] O excelente homem, Mestre Jacobus Manni of Novara, sofria de febre e perda de apetite, por muitos meses. Durante esse período suas pernas incharam, seu apetite acabou retornando e a febre retrocedeu.” Isso poderia ter sido um edema devido à má nutrição, porém a referência ao edema é interessante porque

é a primeira referência a edema após flebotomia, de acordo com Anning, e Dexter^{2,3}. O terceiro caso descrito em anais médicos refere-se ao rei Henrique VIII da Inglaterra (1491-1547) “apud”, que teve um politrauma de pernas e úlceras ainda jovem. Nos seus anos finais, teve um edema muito desconfortável de perna, característica de uma tromboflebite crônica, segundo descrição de Dexter³. Incidentalmente, ele encontrou a mais eficaz terapia por meio da aplicação de pó de pérolas sobre as úlceras.

De Aristóteles “apud”, pouco se soube sobre *flegmasia dolens*, porém ele fez algumas observações importantes a respeito da coagulação do sangue. Ele acreditava que isso era resultado da presença de material fibroso, o qual, caso fosse deixado no sangue, acabaria fazendo-o coagular, mas se fosse removido ou extraído, o sangue encontrado seria incapaz de coagular-se, conforme descrito por Anning e Dexter^{2,3}. Isso pode sugerir que, há 2 mil anos, Aristóteles antecipou a descoberta de Ruysch “apud”, feita por volta de 1700, de que o material fibroso poderia ser removido do sangue fresco, por agitação, prevenindo assim a formação do coágulo, descrito por Anning².

De acordo com Ambroise Paré “apud”, cirurgião francês citado por Mannucci¹, as veias varicosas e o edema das pernas que ocorriam nas mulheres grávidas deviam-se à supressão menstrual. Ele também descreveu claramente a presença de tromboflebite em uma veia varicosa superficial: “[...] Elas frequentemente se edemaciam com sangue seco e coagulado, e causam dor que aumenta quando é realizada a compressão [...]”¹.

Puzos “apud”, em 1759, seguiu uma nova teoria muito ligada à ideia dos humores, ao explicar a *flegmasia dolens* do pós-parto. Ele considerou que o leite materno formado durante a gravidez, bem como após o parto, era direcionado principalmente ao útero e depois às mamas. Quando o feto no útero ou a criança na mama não podiam consumir todo o leite produzido, o leite excedente escapava nas excreções ou era coletado em certas partes do corpo e, particularmente, nas partes inferiores, daí a trombose ser também conhecida como “milk leg”, conforme descrito por Anning².

Hull “apud”, em 1800, publicou a primeira revisão da literatura sobre trombose venosa, que chamou pela primeira vez de “Phlegmasia dolens” hipotetizando que a coagulação da linfa havia sido causada pela inflamação, segundo Mannucci¹.

Em 1822, Davis “apud”, do Queen Charlotte’s Hospital, publicou o trabalho “The Proximate Cause of Phlegmasia Dolens”, considerando o resultado de “uma violenta inflamação de uma ou mais veias principais, ou do sangue próximo da pelve, com a gradual coagulação do seu conteúdo e a conseqüente diminuição dos diâmetros das cavidades desses importantes vasos, os quais se tornavam diminuídos e algumas vezes obstruídos, tornando-se mecanicamente incompetentes para conduzir o fluxo sanguíneo”, conforme descrito por Anning².

Outro passo adiante para o melhor entendimento da fisiopatologia de trombose venosa foi realizado em meados do século XIX, em um trabalho seminal de Rokitansky “apud” e, particularmente, de Rudolph Ludwig Karl Virchow “apud” (1821-1902), extraordinário patologista alemão, no ano de 1860, segundo Mannucci¹. Baseados em observações patológicas, principalmente realizadas em casos fatais de trombose pós-parto, ambos, independentemente, apresentaram a famosa tríade de fatores, ainda considerados os principais responsáveis pela patogênese venosa, ou seja¹:

1. hipercoagulabilidade do sangue
2. estase da circulação sanguínea
3. lesão da parede do vaso sanguíneo

Na *flegmasia dolens* do pós-parto, o cerne da trombose venosa naquela época era atribuído à lesão do vaso relacionada à manipulação das veias uterinas, nas quais a trombose se iniciava. A estase devia-se ao confinamento no leito inerente ao processo de parto e, por fim, à hipercoagulabilidade causada pela hemorragia, a qual já havia sido observada previamente no aumento da coagulação do sangue, por Roderiguez Castro em 1604 “apud”, de acordo com a descrição de Mannucci¹.

Entretanto, a base bioquímica e molecular do terceiro componente da tríade de Virchow, a hipercoagulabilidade, permaneceu somente parcialmente entendida até recentemente, conforme descrição de Mannucci¹. Em 1965 foi descrita pela primeira vez a existência de fatores genéticos no aumento do risco de trombose venosa, por meio da indução da hipercoagulabilidade, em bases bioquímicas, quando Egeberg relatou que havia uma redução de antitrombina à metade dos níveis normais, a qual estava estreitamente relacionada com a tendência trombótica^{1,4}. Esse achado foi fruto de observação em uma família norueguesa acometida por trombose venosa desde a juventude e com tendência a recorrência, conforme descrição de Mannucci¹. Isso pareceu imediatamente plausível do ponto de vista biológico, visto ser a antitrombina uma proteína que inativa a coagulação das principais enzimas (trombina, fatores ativados IX, X e XI)^{1,4}. A partir de então, 22 deficiências genéticas da antitrombina foram identificadas, a maioria heterozigota. Entretanto, a deficiência de antitrombina explicava somente uma pequena proporção dos casos de trombose venosa, que se manifestava em poucos pacientes (0,1% ou menos) no primeiro episódio da enfermidade¹.

No início de 1980, investigadores americanos liderados por John Griffin e Charles Esmon, independentemente, mostraram que as deficiências das proteínas C e S eram fatores de risco para trombose venosa⁵⁻⁷. Griffin, em 1981, descreveu um jovem de 22 anos com história de tromboflebitis de repetição que depois fez embolia de pulmão e foi anticoagulado com cumarínico em 1978. Comp, em 1984, descreveu um jovem de 18 anos que aos 14 anos teve uma trombose venosa profunda (TVP). Aos 15 anos, teve múltiplas embolias de pulmão. Assim foi descrita a primeira deficiência congênita de proteína S. Várias pessoas daquela família tinham deficiência das proteínas C e S⁵⁻⁷.

Em 1982, Tollefsen e cols. descreveram o cofator II da heparina. Desde então, 15 famílias com essa deficiência de transmissão autossômica dominante foram descritas.

No início da década de 1990 foi descrita uma mutação do fator V da coagulação, associada à resistência à ativação da proteína C, que provocava uma tendência a trombose. Esse fator é conhecido hoje como fator V de Leiden (cidade holandesa onde o

grupo do professor Rosendaal descreveu os achados). Essa mutação ocorre na arginina em posição 506 (Arg506G). Vale ressaltar que outro grupo, independente, Dahlback e cols., também fizeram descoberta concomitante⁵⁻⁷.

Posteriormente, em 1996, nova mutação genética, agora da protrombina no alelo de posição 20210A, também foi implicada na tendência à trombose. Foi descoberta por Poort e cols. e produz elevação dos níveis de protrombina e aumento do risco de trombose¹.

A despeito das descobertas das bases genéticas da hipercoagulabilidade e dos riscos associados de trombose, muitos casos de trombose venosa, particularmente aqueles que ocorrem na ausência de fatores de risco circunstanciais, permaneceram inexplicados¹.

1.2. Epidemiologia

No século XX, houve tamanho aumento de casos de trombose venosa que ela tornou-se um problema médico importante, e sua mais séria complicação é o embolismo pulmonar (EP), o qual, após infarto agudo do miocárdio e carcinoma, é a causa mais comum de morte em vários hospitais^{3,8}.

Estima-se que nos Estados Unidos ocorram em torno de 2 milhões de novos casos ao ano de trombose venosa profunda (TVP), e sua maior complicação, tromboembolismo pulmonar (TEP), é a terceira causa de morte por doenças cardiovasculares, depois do infarto agudo do miocárdio (IAM) e do acidente vascular cerebral (AVC). Cerca de 10% desses pacientes desenvolveram TEP e, dentre eles, 10% acabaram morrendo^{9,10}. Para cada morte por embolia de pulmão existem 10 embolias sintomáticas, 50 assintomáticas, 100 tromboes venosas e 300 a 1.000 tromboes assintomáticas, caracterizando um verdadeiro iceberg¹¹.

Nos Estados Unidos ocorrem 2 milhões de tromboes venosas profundas com ou sem sintomas por ano, 800 mil síndromes pós-flebíticas, 600 mil embolias de pulmão, 30 mil hipertensões pulmonares crônicas e 60 mil mortes¹¹.

A literatura demonstra exaustivamente que TEV permanece como uma doença subdiagnosticada entre os pacientes hospitalizados, com aproximadamente 25% dos casos associados a internação^{12,13}.

Estudos realizados nas cidades de São Paulo e Botucatu mostram que em cerca de 3% a 5% das necrópsias verifica-se presença de tromboembolismo, sendo que em 68% desses casos, tromboembolismo originou a causa do óbito^{14,15}.

Existem dúvidas se a prevalência de TEP está diminuindo. Lilienfeld e cols., estudando a mortalidade por TEP em pessoas residentes nos Estados Unidos, observaram uma diminuição nos casos quando estudaram o período entre 1996 e 1997. Em contraste, Golin e cols., revendo os relatórios de 16.466 autópsias realizadas em um hospital universitário em São Paulo, no período de 1972 e 1995, encontraram uma prevalência de TEP de 4,7%, a qual não variou de forma significativa nesse período¹⁴.

Em 1975, Alpert e Dalen revisaram a história natural e a epidemiologia de TEP e, desde então, grandes são os esforços para aprender a respeito de fisiopatologia, diagnóstico e tratamento de TEV. Entretanto, a determinação da verdadeira incidência e letalidade de TEV não é precisa, pois é baseada geralmente nos atestados de óbitos de pacientes com suspeita de TEV durante a internação¹².

Por anos, investigadores têm verificado as estimativas sobre a incidência e taxas de casos fatais para embolismo pulmonar agudo¹². Treffers e cols. revisaram a incidência de embolismo pulmonar em 56 mil mulheres holandesas, durante o período de gestação e pós-parto, compreendendo 28 anos de estudo (1952-1979). Tromboembolismo pulmonar agudo ocorreu em 0,7% dessas mulheres, com uma taxa constante relativa de eventos ao longo do período tempo estudado^{12,16}. Em período similar (1954-1985), Sachs e cols. observaram taxas de mortalidade materna ligeiramente inferiores em Massachusetts (3,4:100.000 de 1954-1957, 1,9:100.000 de 1966-1969 e 1,2:100.000 de 1982-1985)^{12,17}.

Raso e cols. examinaram a epidemiologia de embolismo pulmonar a partir de dados da região de Piemonte, na Itália, entre 1976-1979, quando observaram uma baixa incidência de embolismo pulmonar (0,02%) em uma população de aproximadamente 4,5 milhões de habitantes^{12,18}. Houve um modesto aumento de embolismo pulmonar em pacientes com idade avançada (0,03% para idades entre 46 e 55 anos e 0,08% para indivíduos entre 66 e 75 anos)¹².

Laissue e cols. estudaram as taxas de mortalidade para embolismo pulmonar agudo na Suíça durante 60 anos (1920-1980), observando aumento aproximado na mortalidade no período estudado de 1:100.000 em 1920, para aproximadamente 5:100.000 em 1980^{12,19}.

Zimmerman e cols., estudando pessoas saudáveis em Cuyahoga (Cleveland, Ohio), no período de 1952 a 1969, encontraram taxa de mortalidade causada por TEV de 2,16:100.000 para homens e 3,96:100.000 para mulheres^{12,20}. Nesse estudo, as gestantes foram excluídas.

Em 1975, Dalen e Alpert estimaram que 200 mil pessoas morrem anualmente por embolismo pulmonar nos Estados Unidos, incluindo pacientes de emergência, institucionalizados e na comunidade, estimando que aproximadamente 630 mil episódios de embolismo pulmonar ocorrem em todos os Estados Unidos a cada ano^{12,21}.

Posteriormente, observou-se uma ligeira queda das taxas de mortalidade para embolismo pulmonar agudo, com tendência ligeiramente inferior aos valores reportados inicialmente^{12,22}. Liliensfeld e cols. realizaram extensa análise das taxas de mortalidade por embolismo pulmonar nos Estados Unidos. Para o período de 1962 a 1984, esses investigadores notaram que as taxas de mortalidade ajustadas por idade para embolismo pulmonar aumentaram tanto para homens como para mulheres entre 1962 e 1974, mantendo-se até 1979 e finalmente decrescendo durante os primeiros anos da década de 1980²².

Os principais dados epidemiológicos sobre TEP disponíveis na literatura estrangeira, principalmente a norte-americana, mostraram incidência anual de 60 a 70 casos por 100 mil habitantes^{23,24}.

Estudos mostram que a mortalidade entre pacientes hospitalizados varia entre 6% e 15% e, para pacientes com instabilidade hemodinâmica ou comorbidades associadas, a mortalidade aumenta para 20% a 30%^{25,26}.

1.3. Conceito

Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Tromboembolismo pulmonar consiste na obstrução aguda da circulação arterial pulmonar pela instalação de coágulos sanguíneos, geralmente oriundos da circulação venosa sistêmica, com redução ou cessação do fluxo sanguíneo pulmonar para a área afetada. Essas condições inter-relacionadas constituem o tromboembolismo venoso (TEV), no qual a trombose venosa profunda (TVP) é o evento básico, e o tromboembolismo pulmonar (TEP), a principal complicação aguda²⁷⁻²⁹.

1.3.1. Etiopatogenia

Êmbolo pulmonar geralmente provém de trombos originários do sistema venoso profundo dos membros inferiores, podendo originar-se também de veias pélvicas, renais, membros superiores ou do coração direito^{30,31}.

Trombos ileofemorais parecem ser a causa da maioria das embolias pulmonares. Por outro lado, a maioria dos trombos que aparecem abaixo da veia poplítea parece resolver-se espontaneamente e não costuma embolizar para os pulmões. Em torno de 20% dos trombos da veia da panturrilha propagam-se para veias proximais^{30,31}.

Após migrarem para os pulmões, os trombos grandes podem impactar na bifurcação da artéria pulmonar ou em ramos lobares, levando ao comprometimento hemodinâmico^{30,31}. Trombos menores, que se alojam mais distalmente, produzem com mais frequência dor pleurítica em decorrência de resposta inflamatória adjacente

à pleura parietal^{30,31}. Aproximadamente 10% dos trombos causam infarto pulmonar, geralmente em pacientes com doenças cardiopulmonares preexistentes.

O êmbolo que provém de trombozes de veias pélvicas, geralmente associado a patologias obstétricas ou ginecológicas, é menos provável, ocorrendo em doentes com história recente de trabalho de parto complicado ou cirurgia ginecológica¹⁰.

Pessoas submetidas a vários tipos de cirurgia geral, ortopédica, urológica ou neurocirúrgica têm risco aumentado de desenvolver trombose venosa profunda e embolia. Desse grupo, os pacientes ortopédicos são os mais propensos a desenvolver tromboembolia, principalmente os que sofreram cirurgia de quadril ou de joelho¹⁰.

Pessoas que já tiveram episódio tromboembólico têm 30% de probabilidade de apresentar mais de um episódio¹⁰. Pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) com doença pulmonar obstrutiva crônica, segundo alguns autores, apresentaram associação de embolia pulmonar como causa de morte em 40,6% dos casos³². A presença de material estranho na circulação venosa sistêmica pode ocasionar quadro clínico de embolia¹⁰.

Existem também embolias não sanguíneas. Após traumas, com fraturas de ossos longos, há a possibilidade de ocorrer liberação de êmbolos de gordura e de medula óssea para a circulação pulmonar¹⁰. Às vezes, os êmbolos gordurosos podem atingir a circulação sistêmica através do forame oval permeável, ocasionando casos clínicos caracterizados por petéquias em pele e alterações cerebrais¹⁰.

A embolia pulmonar aérea pode ocorrer como acidente iatrogênico no decurso de transfusões sanguíneas ou na presença de pneumotórax ou pneumoperitônio traumático ou induzido, do mesmo modo que ocorre nas cirurgias laparoscópicas¹⁰.

Atualmente, é preocupante o crescente número de usuários de drogas injetáveis que, com elas, introduzem na circulação venosa impurezas como talco e fibras de algodão, que podem ganhar a circulação e funcionar como êmbolos¹⁰. Fibras de algodão e pelos também podem ser introduzidos na corrente venosa em procedimentos médicos e levados ao pulmão¹⁰.

1.3.2. Fisiopatologia

1.3.2.1. Alterações cardiovasculares

As consequências que a embolia pulmonar pode acarretar dependem do tamanho do êmbolo, dos reflexos neurogênicos e humorais que ele deflagra e da integridade cardiovascular preexistente¹⁰. Êmbolos pequenos alojam-se em vasos periféricos menores, causando infarto pulmonar em aproximadamente 10% dos casos. Isso ocorre, fundamentalmente, quando o suprimento pelas artérias sistêmicas está comprometido por algum motivo clínico, como ocorre, por exemplo, na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)¹⁰. Êmbolos maiores podem ocluir completamente as artérias na sua bifurcação: são os êmbolos “a cavaleiro” e usualmente resultam em morte devido ao bloqueio do sangue aos pulmões, provocando “*cor pulmonale agudo*”¹⁰. Em função da morte súbita, na necropsia não se encontram alterações pulmonares específicas, apenas dilatação do ventrículo direito¹⁰.

A embolia acomete bilateralmente os pulmões em 65% a 70% das vezes¹⁰. Os êmbolos, ao impactarem na árvore vascular pulmonar, deflagram fenômenos cardiovasculares e respiratórios, que nem sempre são proporcionais ao número de vasos ocluídos¹⁰. Há muito se sabe que 50% a 60% da vasculatura pulmonar pode ser ocluída sem que essa situação seja incompatível com a vida, talvez por depender da velocidade de oclusão. Entretanto, em alguns óbitos imputados exclusivamente ao fenômeno embólico, poucos são os coágulos encontrados na árvore vascular pulmonar¹⁰ e, experimentalmente, encontra-se associação entre número maior de óbitos e coágulos maiores (50%), contra número menor de óbitos e coágulos menores (10%)¹⁰.

1.3.2.2. Alterações respiratórias

Na embolia pulmonar, o evento clínico mais comum é a taquipneia, que resulta em aumento do volume-minuto. Tais eventos foram observados experimentalmen-

te por vários autores¹⁰. Sabe-se experimentalmente que a taquipneia que se segue à embolia pulmonar pode ser abolida pela vagotomia, sugerindo que vasos congestos deflagram reflexos vagais iniciados na veia cava superior, no átrio direito, no ventrículo direito e na artéria pulmonar, ou em pequenos vasos pulmonares¹⁰.

É muito comum o episódio embólico ser confundido com quadro de broncoconstrição e ser tratado como tal. Em pacientes considerados de alto risco para desenvolvimento de TEV, o episódio de roncos e sibilos acompanhados de taquipneia isolada deve alertar o médico quanto à possibilidade de tratar-se de embolia pulmonar¹⁰.

Diminuição da complacência pulmonar ocorre logo nos primeiros instantes após a embolia¹⁰. Nesses momentos iniciais, a queda da complacência provavelmente decorre do aumento da resistência das vias aéreas, por broncoconstrição, enquanto que as alterações tardias devem-se ao edema que pode instalar-se nos pulmões¹⁰.

1.3.2.3. Alterações gasosas

Anormalidades das trocas gasosas é uma consequência inevitável da embolia pulmonar¹⁰. O fenômeno mais comum é a hipoxemia, seguida ou não de hipocapnia¹⁰. A hipoxemia pode ser explicada por vários mecanismos, incluindo a abertura de anastomoses arteriovenosas, o aumento do *efeito Shunt*, dificuldades de difusão, desigualdades entre os índices de ventilação-perfusão, aumento do espaço morto, redução da tensão de oxigênio na mistura venosa (resultante do débito cardíaco reduzido), baixa concentração de hemoglobina e alto consumo de oxigênio. O distúrbio primário é o efeito espaço morto: áreas ventiladas e não perfundidas. Há também inflamação, desencadeando vasoconstrição e consequente redistribuição sanguínea.

A hipocapnia, que aparece na embolia pulmonar, tanto clínica como experimentalmente, pode ser explicada pela hiperventilação que sucede o episódio embólico¹⁰.

1.3.3. Diagnóstico

O diagnóstico clínico de embolismo pulmonar permanece notoriamente mal elucidado. A embolia de pulmão é subdiagnosticada. Uma vez que o TEP tem mortalidade elevada, a qual é sensivelmente diminuída com diagnósticos e tratamentos precoces, todo médico envolvido diretamente com o cuidado do paciente deve sempre ter em mente a possibilidade de TEP entre seus diagnósticos, principalmente nos doentes com risco para TVP³³⁻³⁵.

Por outro lado, essa confirmação diagnóstica em pacientes com suspeita de TEP envolve vários dilemas, entre eles o quadro clínico frequentemente inespecífico da doença, no qual a mortalidade por um evento agudo ocorre, predominantemente, nas primeiras horas de instalação dos sintomas³³⁻³⁵.

A suspeita clínica está baseada na associação com vários fatores de risco para desenvolver a doença, seguida pela realização de exames laboratoriais simples e inespecíficos, como radiografia de tórax, eletrocardiograma e gasometria arterial e, finalmente, pela realização de exames mais específicos, como tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, cintilografia pulmonar com ventilação-perfusão, ultrassonografia com Doppler de membros inferiores e até mesmo dosagem sérica do dímero-D (para exclusão do diagnóstico)^{10,33,34}. A propedêutica armada é fundamental para se confirmar o diagnóstico^{10,33,34}.

Tratamento precoce do TEP, se bem instituído, reduz sensivelmente a mortalidade, embora devam ser considerados os possíveis riscos inerentes ao tratamento^{10,33,34}. É muito curto o tempo de que o médico dispõe para realizar a suspeita clínica de TEP, decidir sobre os métodos mais seguros e eficientes para confirmar o diagnóstico e instituir a terapêutica eficaz. Infelizmente, essas decisões são tão mais lentas e difíceis quanto menores são os recursos disponíveis da instituição hospitalar^{10,33,34}.

1.3.4. Fatores de risco

Tanto episódios assintomáticos quanto aqueles clinicamente aparentes em pacientes hospitalizados estão associados à fatalidade. Em hospitais brasileiros e de todo o mundo, a suspeita *antemortem* é feita em pequena proporção dos TEP. A ênfase dada à incidência de TEV em populações cirúrgicas despertou grande interesse na necessidade de profilaxia para esse grupo de pacientes. No entanto, mais da metade dos pacientes que sofrem TEV sintomático não tem afecções cirúrgicas, mas sim clínicas³⁶.

Os fatores de risco para TEV em pacientes não submetidos a cirurgia são abordados nas *Diretrizes Brasileiras de Profilaxia de TEV em pacientes clínicos*³⁶.

Mobilidade reduzida

A avaliação de 1.000 pacientes submetidos a ultrassonografia por suspeita de TEV mostrou correlação significativa entre perda da mobilidade há mais de três dias e a probabilidade de desenvolver trombose venosa profunda (TVP)³⁷.

Estudo epidemiológico caso-controle, com 1.272 pacientes ambulatoriais, demonstrou que a permanência em pé por mais de 6 horas por dia e a imobilização representada por confinamento ao leito ou poltrona associaram-se a risco aumentado de TEV (OR 1,9, IC 95% 1,1-3,1, e OR 5,6, IC 95% 2,3-13,7, respectivamente)³⁸.

Confinamento em hospital ou casa de repouso mostrou aumento do risco de TEV (OR 8,0, IC 95% 4,5-14,2)³⁹.

Em um estudo caso-controle recente realizado em pacientes internados e com idade acima de 65 anos, identificou-se a presença de mobilidade reduzida como fator de risco independente para o desenvolvimento de TEV, com OR variando de 1,73 a 5,64, dependendo do grau de mobilidade⁴⁰.

Perdas de mobilidade mais acentuadas, como incapacidade para caminhar independentemente por mais de 10 metros, foram mais frequentemente relacionadas ao aparecimento de TEV⁴¹.

Idade

Vários estudos epidemiológicos têm mostrado que a incidência de TEV aumenta exponencialmente com a idade, não sendo claro se por alterações dos mecanismos de coagulação ou pela presença de comorbidades trombogênicas³⁶.

No estudo norte-americano em Worcester, mostrou-se que a partir da quinta década de vida, o risco de TEV praticamente dobrava a cada década subsequente (RR 1,9), e que a incidência de TEV era superior a 62:100.000, a partir dos 50 anos⁴².

Estudo de coorte mostrou que a adição de meias elásticas à quimioprofilaxia, em pacientes com idade maior que 64 anos, diminui ainda mais o risco de TEV quando comparado com quimioprofilaxia isolada ou com nenhuma profilaxia, 10,4%, vs 13,8% vs 20,8%, respectivamente⁴³.

Em estudo realizado em Oslo, a incidência de TEV aumentou de 1:10.000 aos 20 anos de idade para 1:1.000 aos 50 anos⁴⁴ (**Figura 1**).

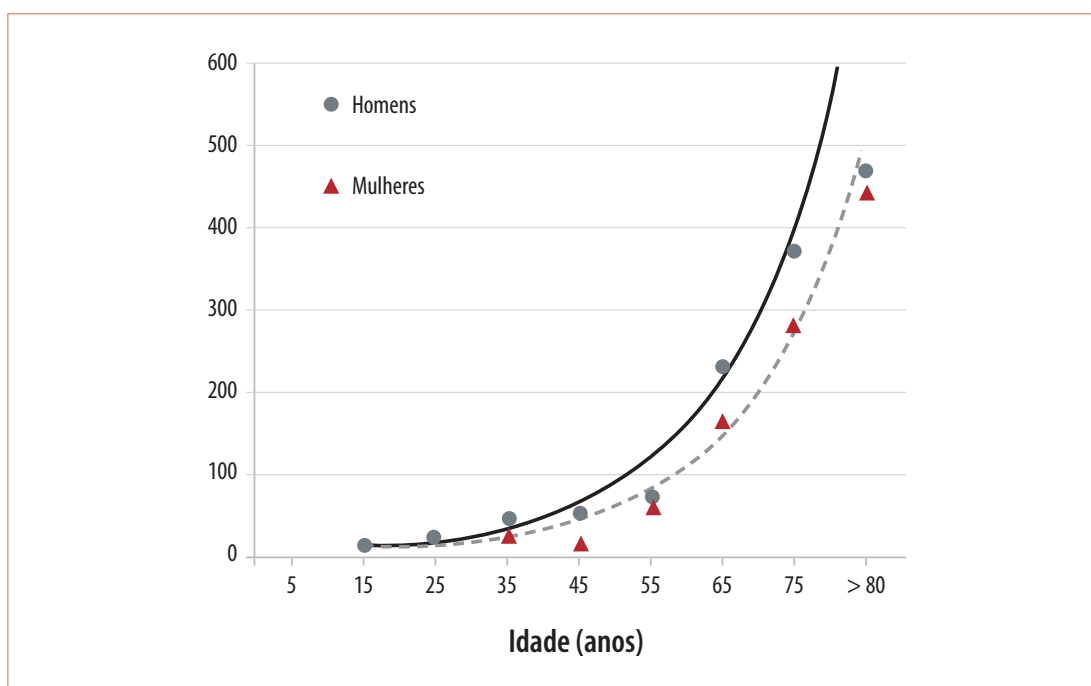


Figura 1 – Incidência anual de TEV entre os residentes de Worcester – 1986, em função da idade e do gênero. Reprodução autorizada pelos autores Anderson FA e cols. Arch Intern Med 1991;151:933-8 (42).

História prévia de TEV

História pessoal prévia é fator de risco em vários cenários: pacientes internados, pacientes ambulatoriais e população geral. Trombofilia persistente ou lesão residual do sistema venoso podem favorecer a recorrência da condição³⁶.

Um estudo caso-controle revelou forte predisposição para novos eventos tromboembólicos em pacientes ambulatoriais com história pessoal de TEV (OR 15,6)³⁸.

Estudo ambulatorial mostrou que pacientes clínicos com suspeita de TVP e história prévia de TEV tinham chance aumentada de confirmar o diagnóstico com flebografia (OR 1,68)⁴⁵.

Insuficiência vascular periférica

O impacto de varizes dos membros inferiores como fator de risco adicional para TEV em pacientes clínicos é controverso. Entre outros motivos, a descrição clínica da gravidade das varizes é bastante subjetiva e, portanto, variável entre os estudos. Além disso, trabalhos investigando esse problema são escassos, e não há relatos de que o risco potencial de TEV diminua com a remoção cirúrgica das veias varicosas³⁶.

Em estudo populacional do tipo caso-controle com pacientes clínicos, verificou-se que o risco de TEV associado a varizes é alto, mas diminui com a idade: OR 4,2 aos 45 anos, 1,9 aos 60 anos e 0,9 aos 75 anos³⁹.

Estudo de coorte não conseguiu demonstrar que a presença de varizes está independentemente associada à TEV⁴⁶.

Em uma coorte de 547 pacientes clínicos com TEV, 47% não apresentavam nenhuma causa predisponente para trombose, mas 42% (108/258) deles tinham varizes⁴⁷. A incidência de TEV foi de 21,3% vs 5,1% nos grupos placebo e tratamento, respectivamente⁴⁷.

Obesidade

Estudo de coorte encontrou associação entre obesidade (IMC > 29) e TEV em mulheres, RR 2,9 (IC 95% 1,5-5,4)³⁶.

Estudo caso-controle mostrou que IMC > 30 aumentava em duas vezes a chance de trombose (IC 95% 1,5-3,4), quando ajustado para idade e gênero⁴⁸.

Outro trabalho encontrou RR de 2,7 (IC 95% 1,3-5,8) para obesos mórbidos (IMC > 40)⁴⁹.

Estudo com 7.227 necrópsias encontrou maior incidência de TEV em obesos (67%) do que em não obesos (14%), RR 2,97 (IC 95% 1,78- 4,93)⁵⁰.

Mulheres com índice de massa corpórea acima de 27 não apresentaram correlação entre obesidade, como objetivo secundário, e TEV, em análise feita *post hoc*⁵¹.

Trombofilias

As trombofilias hereditárias, em especial as deficiências de antitrombina III (ATIII), proteína C (PC) e proteína S (PS) e a resistência à proteína C ativada, frequentemente causadas pela presença do fator V de Leiden (FVL), são distúrbios da coagulação bem estabelecidos como fatores de risco para TEV³⁶.

O risco associado à trombofilia familiar, quando corrigido para o efeito de variações regionais e de gênero, foi de 16,4 (IC 95% 9,6-28,0)³⁶.

A ATIII leva a risco maior de TEV que os outros defeitos genéticos: RR de 4,4 para ATIII vs FVL, de 2,6 para ATIII vs PS e de 1,9 para ATIII vs PC.⁵²

Portadores de deficiências de ATIII, PC ou PS, situações como cirurgia, trauma, ou imobilização, gravidez/puerpério e uso de contracepção oral aumentam o risco de TEV: RR de 8,3, 8,2 e 6,4, respectivamente⁵³.

Estudos do tipo caso-controle destacaram que a hiperhomocisteinemia é fator de risco não só para aterosclerose e doença vascular, mas também para TEV, com OR de 2,5 (IC 95% 1,8-3,5)⁵⁴.

Gravidez e pós-parto

A gravidez constitui um estado de hipercoagulabilidade que está conhecidamente associado a aumento do risco de TEV, mesmo em pacientes ambulatoriais³⁸.

Em estudo populacional envolvendo mais de 24 mil mulheres, a incidência estimada total de TEV, durante períodos de gravidez e pós-parto, foi de 103:100.000 (IC 95% 55-177)⁵⁵.

A incidência caiu para 59:100.000 (IC 95% 24-121) quando se excluíram episódios de TEV relacionados a outros fatores de risco adquiridos. No entanto, para as gestações a termo, a incidência foi de 95:100.000, o que corresponde à incidência de TEV em pacientes com idade acima de 55 anos. Além disso, TEV fatal permanece como um dos problemas mais importantes entre pacientes grávidas e puerperais, sendo que existe um risco dez vezes maior de morte entre aquelas com idade superior a 40 anos⁵⁶.

Terapia de reposição hormonal (TRH) e contracepção hormonal (CCH)

Estudo envolvendo 2.763 mulheres com coronariopatia observou um aumento do RR de 2,7 (IC 95% 1,4-5,0) para TEV e de 2,8 (IC 95% 0,9-8,7) para TEP entre as pacientes que receberam estrogênio mais progesterona⁵⁷.

Outro estudo envolvendo 16.608 pacientes randomizadas para receber estrogênio mais progesterona ou placebo mostrou que pacientes no grupo tratamento apresentaram RR de 2,11 (IC 95% 1,58-2,82) para TEV e de 2,13 (IC 95% 1,39-3,25) para TEP, quando comparadas àquelas no grupo placebo⁵⁸.

Metanálise de estudo com diferentes delineamentos também mostrou que a TRH está associada a risco relativo de 2,14 (IC 95% 1,64-2,81) para o desenvolvimento de TEV. Além disso, o risco para desenvolvimento de TEV é maior durante o primeiro ano após o início da terapia, especialmente em mulheres com história prévia de TEV.

Metanálise recente mostrou que o risco da ocorrência de TEV é maior em usuárias de CCH de terceira geração (que contém o progestogênio desogestrel ou o gestodeno)

em comparação às usuárias de CCH de segunda geração (que contém o progestogênio levonogestrel ou norgestrel).

O risco estimado para TEV foi quatro vezes maior (IC 95% 1,9-8,3) para usuárias de TRH via oral, quando comparadas às que usam a via transdérmica⁵⁹.

Em um estudo multicêntrico envolvendo 21 centros na Europa, na África, Ásia e na América Latina, 1.143 mulheres de 20 a 44 anos com episódios de TEV foram comparadas a 2.998 controles de idades correspondentes. Mostrou-se que o uso de CCH estava associado a OR de 4,15 (IC 95% 3,09-5,57) em europeias, e de 3,25 (IC 95% 2,59-4,08) em mulheres dos países em desenvolvimento⁶⁰.

Embora o risco absoluto de TEV seja baixo, refletindo a população em que esses medicamentos são utilizados, existe um acréscimo global no risco de TEV em usuárias de CCH em comparação a não usuárias. O risco da ocorrência de TEV é maior no primeiro ano de utilização do contraceptivo oral⁶¹.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Em estudo caso-controle com 790 pacientes, a presença de ICC esteve associada significativamente ao desenvolvimento de TEV (OR 2,61, IC 95% 1,44-4,73) e, quanto menor a fração de ejeção (FE), maior a probabilidade de desenvolvimento de TEV (OR 38,3 para FE < 20%, 2,8 para FE entre 20% e 40% e 1,7 para FE > 45%)⁶².

Infarto agudo do miocárdio (IAM)

A maioria dos dados de incidência de TEV em pacientes com IAM provém de estudos mais antigos e mostra resultados bastante variáveis, com valores que vão de 10% até 62,5%, nos infartados que permaneceram em repouso absoluto no leito por cinco dias. Não só TVP, mas também TEP, são mais frequentes no paciente com IAM³⁶.

Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)

Em estudos analisando métodos para prevenção de TEV comparados com placebo ou sem profilaxia, a proporção de TEV em pacientes dos grupos controle avaliados por diferentes métodos de rastreamento oscila em cerca de 28%^{63,64}.

Pacientes hospitalizados com AVCI e mobilidade reduzida apresentam incidência bastante elevada de TVP, acometendo usualmente o membro afetado⁶⁴.

É importante notar que, assim como ocorre nos demais pacientes clínicos hospitalizados, na maior parte dos casos os episódios de TVP são subclínicos. Entretanto, embolia pulmonar pode afetar negativamente o prognóstico do paciente com AVC. Em um estudo, 5% das mortes precoces foram relacionadas a embolia pulmonar⁶⁵.

Acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH)

Pacientes hospitalizados com AVCH podem ter uma incidência mais elevada de TEV em comparação com AVCI³⁶.

Um estudo de coorte retrospectivo avaliou 1.953 pacientes com hemorragia crâniana e 15.599 com isquemia cerebral, mostrando que a prevalência de TVP foi quatro vezes maior em pacientes com AVCH em comparação aos com AVCI. Mesmo após o controle de outros fatores de risco para TEV, como gravidade da condição e tempo de permanência no hospital, no AVCH o risco (OR) para TVP foi de 2,60, IC 95% 1,49-4,55 ($p = 0,0008$)⁶⁶.

Em um estudo com 143 pacientes que desenvolveram hemiplegia aguda, a incidência de TEV foi de 26%, e o risco de TEV foi maior durante as primeiras quatro semanas após o início da paralisia⁶⁷.

Em estudo do tipo caso-controle com 620 pacientes idosos, paresia ou paralisia de membros inferiores estava independentemente associada a maior chance de TEV (OR 2,06)⁴⁰.

Doenças reumatológicas ativas e doenças inflamatórias intestinais

Estudo com 618 pacientes com doença intestinal inflamatória e 243 pacientes com doença reumatoide, comparados com igual número de controles pareados para sexo e idade, mostrou incidência maior de TEV nos primeiros (OR 3,6, IC 95% 1,7-7,8; $p < 0,001$), mas não nos pacientes com doença reumatoide (OR 0,7, IC 95% 0,2-2,9; $p = \text{NS}$)⁶⁸.

Análise de 540 pacientes encaminhados por suspeita de TVP detectou que a presença de lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi fator de risco para o desenvolvimento de TEV (OR 4,31, IC 95% 3,14-5,48)⁶⁹.

A presença de anticorpos antifosfolípidos, como anticardiolipina e anticoagulante lúpico, está associada a aumento do risco de TEV, principalmente na síndrome antifosfolípide primária e na forma secundária ao LES. Em 173 pacientes com LES, a presença desses anticorpos aumentou de maneira significativa a incidência de TEV (OR 6,4, IC 95% 2,7-15,4)⁷⁰.

Na doença de Behçet há diversos relatos de trombose, em diferentes leitos vasculares, embora a trombose venosa profunda de membros inferiores seja a mais prevalente⁷¹.

Doenças respiratórias

Doenças respiratórias como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e pneumonia são frequentemente citadas como fatores de risco para TEV, mas estudos avaliando especificamente essas doenças são raros³⁶.

O diagnóstico de TEV em pacientes com DPOC é geralmente um desafio, pois o TEP pode se manifestar apenas como a piora de um estado respiratório já precário. A suspeita clínica tem pouca especificidade, já que as duas condições compartilham sintomas e sinais como dispneia, sibilância, dor pleurítica, hemoptise, taquicardia e sinais de sobrecarga ventricular direita. Além disso, com exceção da angiografia pulmonar e,

talvez, da tomografia computadorizada helicoidal com protocolo específico para TEP, a acurácia dos métodos de imagem pulmonares não invasivos é baixa nesses pacientes, em razão da presença de anormalidades parenquimatosas⁷².

Em coortes prospectivas com métodos diferentes de triagem de TVP, em pacientes com DPOC agudizado, a incidência de TEV vai de 9%, com flebografia e/ou fibrinogênio marcado, a 11%, com ultrassonografia com Doppler, e 29%, quando são combinados cintilografia pulmonar e Doppler⁷³⁻⁷⁵.

Infecções

A análise de 1.272 pacientes ambulatoriais demonstrou que infecção é fator de risco para TEV (OR 1,95, IC 95% 1,31-2,92). Entretanto, o local das infecções não é relatado nesse trabalho³⁸.

Estudo com 5.451 pacientes apresentando episódios agudos de TVP, confirmados por ultrassonografia, demonstrou que 22% apresentavam alguma infecção como comorbidade: 7% tinham pneumonia, 10%, outras infecções e 5%, sepse, sendo que, destes, 68% a 90% estavam hospitalizados. Nesse estudo, as causas mais frequentes de hospitalização foram infecções (16%). Os autores mostraram, ainda, que infecção torácica foi mais comum em pacientes apresentando TEP em concomitância com TVP do que naqueles com TVP apenas (10% vs 8%). Em outro estudo, as infecções agudas foram um dos principais fatores de risco para TEV, tanto na análise univariada (RR 1,47, IC 95% 1,47-2,14), quanto como fatores independentes na análise multivariada (OR 1,74, IC 95% 1,12-2,75)⁷⁶.

Esses dados sugerem que infecções são fatores de risco adicional para TEV, por representarem comorbidades frequentes nesses pacientes, principalmente na população hospitalizada. As infecções torácicas parecem ser fatores de risco para TEV mais importantes que as não torácicas³⁶.

Síndrome nefrótica

Em três trabalhos prospectivos com 148 pacientes com síndrome nefrótica, encontrou-se incidência de TEP de 14% (IC 95% 9-21%)⁷⁷.

Dos episódios de trombose de veia renal, apenas 10% são sintomáticos. Tanto as trombozes sintomáticas quanto as assintomáticas podem ser confirmadas acuradamente com tomografia computadorizada⁷⁸.

A incidência global de TEV na síndrome nefrótica é de 43%, sendo que tanto TEP quanto TVP afetam aproximadamente 11% dos pacientes⁷⁹.

A frequência estimada de trombose de veia renal na síndrome nefrótica membranosa, em adultos, varia de 5% a 60%⁸⁰.

Revisão da literatura com 13 trabalhos prospectivos, totalizando 682 pacientes com síndrome nefrótica, mostrou incidência de trombose de veia renal de 21,4% (IC 95% 18-25%)³⁶.

No grupo de cinco estudos com síndrome nefrótica em geral, entre 321 pacientes, 64 casos apresentaram trombose (20%). Entre os nove estudos de pacientes com síndrome nefrótica membranosa, houve 70 eventos de trombose de veia renal, de um total de 216 pacientes (32%).

Neoplasias, quimioterapia e hormonioterapia

Em pacientes com câncer de mama, a incidência de TEV durante o período de quimioterapia é bastante superior à encontrada no período sem tratamento, variando de 6,8% a 17,6%, dependendo do estágio da doença e das medicações do esquema de tratamento. O uso de tamoxifeno mais quimioterapia aumentou o risco de TEV, quando comparado à utilização da quimioterapia isolada, tanto no grupo de mulheres pré-menopausadas (2,8% vs 0,8%) quanto nas mulheres menopausadas (8,0% vs 2,3%; $p = 0,03$)⁸¹.

Em estudo de pacientes com mieloma múltiplo, a adição de talidomida ao esquema poliquimioterápico associou-se a aumento na incidência de TVP (28% vs 4%; $p = 0,002$)⁸².

Estudo de 366 episódios de TEV entre duas coortes com 21.680 pacientes seguidos por uma média de 7,6 anos mostrou que, dos 191 pacientes com episódios de TEV considerados secundários, 48% tinham câncer. Além disso, câncer foi o único fator independentemente associado a mortalidade em 28 dias (RR 5,2, IC 95% 1,4-19,9) e trombose recorrente (RR 9,2, IC 95% 2,0-41,7)⁸³.

O acompanhamento de 61.998 pacientes com TEV por 18 anos encontrou aumento de quatro vezes no risco de câncer, após um ano do diagnóstico de TEV. Nessa coorte, os cânceres mais frequentes foram de fígado, pâncreas, ovário, cérebro, linfoma de Hodgkin e policitemia vera. Além disso, o risco de desenvolvimento de câncer foi maior em pacientes mais jovens do que nos mais idosos. A incidência de câncer persistia alta no decorrer de até dez anos⁸⁴.

O seguimento de 250 pacientes com TVP, durante dois anos, mostrou que câncer sintomático acometeu significativamente mais pacientes com TVP idiopática (7,6%) do que pacientes com TVP secundária (1,9%), OR 2,3 (IC 95% 1,0-5,2). Além disso, 24% daqueles com TVP idiopática tiveram recorrência de TEV e, destes, 17,1% desenvolveram câncer. Existe, portanto, uma maior chance de desenvolvimento de câncer naqueles com TEV idiopático e recorrente, quando comparados a pacientes com TEV secundário (OR 9,8, IC 95% 1,8-52,2; $p = 0,008$), e também a pacientes com TEV idiopático, mas não recorrente (OR 4,3, IC 95% 1,2-15,3; $p = 0,02$)⁸⁵.

Portanto, em pacientes diagnosticados com TEV idiopático, particularmente naqueles com episódios recorrentes, a presença de câncer deve ser considerada entre os diagnósticos diferenciais³⁶.

São apresentados na **Tabela 1** os riscos relativos para TEV nos diferentes tipos de neoplasias.

Tabela 1 – Risco relativo para TEV vs diferentes neoplasias			
Origem	Pacientes com TEV	Total de pacientes	RR (IC 95%)
Cabeça e pescoço	35	20.924	0,29 (0,20-0,40)
Bexiga	180	74.517	0,42 (0,36-0,49)
Mama	469	186.273	0,44 (0,40-0,48)
Esôfago	64	14.742	0,76 (0,58-0,97)
Colo de útero	53	10.236	0,90 (0,68-1,18)
Fígado	121	22.938	0,92 (0,76-1,11)
Próstata	1.230	218.743	0,98 (0,93-1,04)
Não câncer	46.848	8.177.634	1,0
Reto	417	65.837	1,11 (1,00-1,22)
Pulmão	1.504	232.764	1,13 (1,07-1,19)
Cólon	1.320	168.832	1,36 (1,29-1,44)
Rim	278	34.376	1,41 (1,25-1,59)
Estômago	280	32.655	1,49 (1,33-1,68)
Linfoma	537	52.042	1,80 (1,65-1,96)
Pâncreas	488	41.551	2,05 (1,87-2,24)
Ovário	327	26.406	2,16 (1,93-2,41)
Leucemia	591	47.234	2,18 (2,01-2,37)
Cérebro	184	13.529	2,37 (2,04-2,17)
Útero	226	11.606	3,34 (2,97-3,87)

FORTE: Adaptado de Pinzon et al. 1986; Thodiyil and Kakkar 2002.

Unidade de terapia intensiva (UTI)

A admissão em UTI é fator de risco para TEV, especialmente em pacientes que não recebem profilaxia. Embora pacientes em UTI tenham vários outros fatores de risco adicionais para TEV, não incluindo imobilização, a utilização de profilaxia nesses pacientes ainda é bastante irregular⁸⁶.

Cateteres venosos centrais (CVC)

Diversas variáveis estão associadas ao aumento do risco de trombose de cateteres venosos centrais (trombose-CVC) e TVP, em pacientes portadores de cateteres. Os estudos avaliando prevenção de trombose nesses pacientes são bastante heterogêneos³⁶.

A incidência de trombose-CVC em pacientes sem profilaxia é de 4% a 62% vs 5% a 18% naqueles que recebem profilaxia. Portanto, cateteres venosos centrais constituem um fator de risco adicional para TEV, tanto na população em geral quanto em pacientes oncológicos, em particular^{39,87}.

Cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz)

Uma metanálise mostra que os cateteres impregnados com heparina reduzem o risco de trombose-CVC em 92%, mas apenas durante as primeiras 24 horas (RR 0,08, IC 95% 0,02-0,37)⁸⁸.

A formação de trombose em cateteres de artéria pulmonar é dependente do tempo de permanência e vai de 66% a quase 100% em cateteres não impregnados com heparina⁸⁹.

Assim como outros CVC, cateteres de artéria pulmonar aumentam o risco de trombose da veia cateterizada, em comparação às veias contralaterais (RR 4,5), constituindo, portanto, um fator de risco adicional para TEV.

Cateter para hemodiálise

Apesar de a insuficiência renal estar associada a um risco aumentado de sangramento, eventos trombóticos também são bastante comuns em pacientes com falência renal⁸⁸.

Pacientes recebendo hemodiálise crônica têm incidência elevada de trombofilias, frequentemente utilizam eritropoetina recombinante, que pode ter efeito pró-trombótico, e apresentam fatores de risco para TEV menos reconhecidos, como hiperhomocisteinemia, disfunção endotelial e marcadores inflamatórios sistêmicos⁸⁸.

Na análise de um banco de dados norte-americano com 76.718 pacientes com falência renal em diálise crônica, em 1996, a incidência de TEP foi de 149,9:100.000, comparada com 24,6:100.000 na população geral dos Estados Unidos⁹⁰.

Além disso, trombose do acesso venoso é outra condição bem estabelecida nesses pacientes, afetando tanto as fístulas e os enxertos quanto os cateteres de duplo lúmen para hemodiálise. No entanto, o mau funcionamento não é incomum, e a incidência de trombose-CVC nesses pacientes chega a 46%, sendo rara, entretanto, a necessidade de remoção⁹¹.

Existe também evidência de que a canulação de veias subclávias causa mais trombose e/ou estenose do que a canulação de veias jugulares internas, particularmente no lado esquerdo⁹².

Nenhum estudo controlado avaliou especificamente a quimioprofilaxia contra TEV ou trombose-CVC em pacientes com cateteres para hemodiálise. Nesses pacientes, a obstrução do cateter pode ser reduzida pelo posicionamento correto da sua ponta no átrio direito⁹³.

Tabagismo

Além desses fatores de risco em pacientes clínicos, sabe-se hoje que o tabagismo está associado ao TEV. Tabagistas têm aumento de risco para TEV, sendo o OR de tabagismo atual de 1,43 (IC 95% 1,28-1,60) e o OR de tabagismo passado de 1,23 (IC 95% 1,09-1,38), quando comparados a não fumantes. O risco é maior em fumantes jovens, de mais de 20 maços-ano (OR 20 maços-ano 4,30, IC 95% 2,59-7,14), comparados a jovens não fumantes. Mulheres tabagistas que usam anticoncepcionais têm um risco 8,8 vezes maior de ter TEV (OR 8,79, IC 95% 5,73-13,49) do que mulheres não fumantes que não usam anticoncepcionais⁹⁴.

1.3.5. Autópsia

Estudos clinico-patológicos confirmaram o papel da autópsia como um poderoso instrumento de controle da qualidade do atendimento e do diagnóstico médico⁹⁵. Informações precisas sobre epidemiologia, origem e localização do trombo e possíveis

fatores causais podem ser fornecidos por análises de autópsias. Em 1991 a *Agency for Research in Cancer* definiu que a autópsia é um elemento considerado padrão-ouro para se obter essas informações com confiabilidade^{96,97}.

Em muitos países onde o consentimento dos familiares é requerido para a realização de autópsias, as taxas de autópsias clínicas, não forenses, têm declinado desde a década de 1950⁹⁸. No Reino Unido, mesmo em hospitais-escolas, as taxas de autópsias clínicas têm declinado para apenas 10%, ou menos, dos óbitos registrados. Com esse cenário, a prática da medicina perderá importante ferramenta para a elucidação diagnóstica de algumas doenças, como o TEV⁹⁸.

A importância da autópsia somente será entendida pela medicina moderna caso se assegure que a próxima geração de médicos tenha experiência no poderoso benefício educacional de examinar o corpo após a morte⁹⁸. As autópsias no passado lançaram luz sobre os mecanismos das doenças não detectadas em vida e continuam válidas até hoje. O conhecimento das doenças do cérebro e do coração está fortemente relacionado às autópsias⁹⁸.

Três fatores estão relacionados com o declínio do número de autópsias⁹⁸:

- 1.** as doenças do cérebro e do coração são responsáveis pela maioria das mortes em países desenvolvidos;
- 2.** esses órgãos são menos acessíveis às biópsias durante a vida;
- 3.** esses órgãos, mais do que quaisquer outros, têm um significado simbólico, e suas associações emotivas levam à relutância de muitos familiares em concordar com sua retenção para autópsia.

Segundo o professor Thales de Brito, em nosso meio, o grande trabalho e dispêndio de tempo da autópsia, associados à baixa remuneração, quando comparados aos laudos anatomopatológicos, fazem com que os novos patologistas se dediquem cada vez menos a esse procedimento.

A autópsia limitada é uma alternativa válida à autópsia completa, já que permite o uso de técnicas endoscópicas que dispensam amplas incisões ou remoções de órgãos, as quais habitualmente levam os familiares à recusa do consentimento⁹⁸. Um recente estudo sobre a eficácia da autópsia laparoscópica concluiu que ela é mais aceitável pela família dos pacientes do que a forma convencional, resultando no aumento das taxas de consentimento⁹⁸.

Muitas instituições em todo o mundo estão avaliando as técnicas de imagem como meios não invasivos de realização de autópsia. Isso se deve a aspectos de ordem pessoal e religiosa ou a objeções culturais à autópsia por dissecação, além da natureza estressante na obtenção do consentimento familiar quando do falecimento dos pacientes⁹⁸. Entre as técnicas de imagem, as imagens por ressonância magnética têm sido demonstradas como as mais promissoras em vários estudos concluídos⁹⁸. Entretanto, permanece duvidoso se a autópsia por ressonância magnética se tornará o padrão-ouro das autópsias, pelas seguintes razões⁹⁸:

- ➔ A imagem por ressonância magnética não pode coletar amostras do corpo para toxinas ou microorganismos;
- ➔ A imagem por ressonância magnética não tem resolução espacial para identificar algumas lesões muito pequenas, porém significativas;
- ➔ A imagem por ressonância magnética não proporciona a conformação dos achados histológicos;
- ➔ Muitos dos equipamentos para prover imagem por ressonância magnética estão ocupados para investigação em pacientes vivos e, com frequência, apresentam período prolongado de espera.

Goldman e cols. analisaram nas décadas de 1960, 70 e 80 o quanto os avanços nos procedimentos diagnósticos teriam de fato contribuído para a redução da importância das autópsias em hospitais universitários⁹⁹. Selecionaram aleatoriamente cem autópsias

sias em cada período e observaram que, em todas as três décadas, aproximadamente 10% das autópsias revelaram que o diagnóstico principal, caso conhecido antes da morte, poderia ter levado a mudanças na terapêutica e prolongado a sobrevivência dos pacientes⁹⁹. Outros 12% mostraram diagnósticos importantes, não considerados clinicamente, para os quais o tratamento poderia ter sido mudado⁹⁹. Entre as autópsias da década de 1980, as doenças renais e TEP foram causas menos comuns de morte, porém as infecções bacterianas, virais e fúngicas aumentaram significativamente e não foram clinicamente consideradas em 24% dos casos⁹⁹. A utilização de mapeamentos com radioisótopos, ultrassonografia e tomografia computadorizada como procedimentos diagnósticos não reduziu a necessidade do uso de testes convencionais, em pacientes que evoluíram a óbito e foram submetidos a autópsias⁹⁹. A supervalorização desses novos procedimentos ocasionalmente contribuiu para a não detecção dos diagnósticos principais. Os autores concluíram que os avanços na tecnologia diagnóstica não reduziram o valor das autópsias e que o objetivo da autópsia permanece como um componente vital para assegurar cuidados médicos de boa qualidade⁹⁹.

As taxas de autópsias têm declinado em todo o mundo. Nos hospitais norte-americanos observa-se um declínio de aproximadamente 50% nos anos 1940 para 10% a 15% em 1985. As razões para esse declínio são de ordem econômica ou legal, além da mudança de comportamento e a exclusão de uma taxa mínima mandatória de autópsia como critério de acreditação dos hospitais nos Estados Unidos¹⁰⁰⁻¹⁰².

Um estudo em uma unidade de terapia intensiva de adultos com taxas de autópsias de 31% (41 pacientes de 132) revelou que a causa clínica e patológica da morte diferiu em 34% dos casos (14 de 41), e que os achados *postmortem* teriam mudado o manejo clínico em 27% dos casos (11 de 41)^{101,103}. Outros estudos em unidade de terapia intensiva cirúrgica e multidisciplinar de pacientes adultos mostraram taxas de discrepâncias similares entre o diagnóstico clínico *premortem* e *postmortem*^{101,103}.

Dessman e cols. analisaram retrospectivamente autópsias consecutivas, por um período superior a 2 anos (1994-95), em uma unidade de terapia intensiva em hospital

de atenção terciária, com instalações e recursos diagnósticos de última geração, com dois objetivos^{97,101}: avaliar a acurácia do diagnóstico clínico, quando comparado com os achados *postmortem*, e avaliar como os achados da autópsia poderiam ter alterado o manejo do paciente no período *premortem*. A discordância entre a causa clínica da morte e o diagnóstico *postmortem* foi de 19,8%. Em 44% dos casos discordantes, o conhecimento prévio do diagnóstico correto poderia ter alterado a terapêutica utilizada. O estudo *postmortem* pode servir como valioso monitor de controle da qualidade na acurácia diagnóstica dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva¹⁰¹.

Goldman e cols., baseados na nomenclatura utilizada tanto nos atestados de óbito como nos relatórios de autópsias, dividiram os diagnósticos em dois grupos:

- ➔ Diagnósticos principais: relacionados às doenças e causas primárias da morte;
- ➔ Diagnósticos menores: antecedentes aos diagnósticos relatados ou causas contributivas ou, ainda, outras importantes condições⁴¹.

O diagnóstico na autópsia foi classificado como pertinente quando mencionado previamente no atestado de óbito ou quando considerado suficientemente associado ao tratamento instituído no prontuário médico. Quando o diagnóstico principal na autópsia não havia sido considerado clinicamente, foi classificado como Classe I ou Classe II⁴¹.

- ➔ **Classe I:** principais diagnósticos não considerados, aqueles cuja detecção precoce poderia, com toda a probabilidade, ter conduzido a uma mudança no manejo do paciente que resultaria em sua cura ou prolongaria seu tempo de vida, além de diagnósticos não considerados por falta de suspeita ou por testes laboratoriais inconclusivos, enganosos ou mal interpretados⁴¹.
- ➔ **Classe II:** principais diagnósticos não considerados, cuja detecção antes da morte provavelmente não levaria a uma mudança no manejo do paciente, por falta de terapêutica adequada disponível na ocasião⁴¹.

Coradazzi e cols. realizaram estudo em que analisaram retrospectivamente as fichas de autópsias de 252 pacientes adultos admitidos no Hospital da Faculdade de Medicina de Botucatu, em São Paulo, sendo 96 casos no período de 1975 a 1982 e 156 casos entre 1982 e 1996⁹⁶. Os resultados discrepantes quanto às causas básicas nos diagnósticos foram muito próximos aos encontrados na literatura internacional, tendo sido encontrados 8,3% de erros Classe I, semelhantes aos relatados por Goldman⁹⁶.

Resultados semelhantes foram encontrados em estudo realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, com 9,5% de discrepâncias Classe I⁹⁶. As discrepâncias entre os diagnósticos secundários foram mais expressivas. Em 50% dos casos, os diagnósticos encontrados nas autópsias muitas vezes incluíram importantes enfermidades, como broncopneumonias (46%), neoplasias (37,9%), trombose venosa (82,5%) e embolismo pulmonar (80,3%)⁹⁶. Esses dados estão em concordância com a literatura publicada, que mostram 45% de broncopneumonias nas autópsias^{96,104}.

A despeito das modernas investigações clínicas, as autópsias continuam revelando erros diagnósticos no período *antemortem*, em 10% a 30% dos casos, elucidando dados de mortalidade sobre os quais as estratégias de saúde pública devem estar baseadas^{98,105}.

1.4. Justificativa do estudo

A motivação para estudar tromboembolismo venoso (TEV) originou-se da inquietude vivenciada nas visitas clínicas multidisciplinares na enfermaria do Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na qual observou-se um cenário de quatro quadrantes, que talvez seja bastante representativo da realidade dos hospitais em todo o mundo.

No primeiro quadrante, pacientes em risco de desenvolver TEV estavam submetidos a medidas farmacológicas e/ou não farmacológicas de prevenção.

Em contrapartida, no segundo quadrante, uma proporção de pacientes que não apresentavam risco de desenvolver TEV estava submetida a medidas profiláticas.

No terceiro quadrante estavam os pacientes sem risco de desenvolver a doença e sem medidas de profilaxia.

Por fim, no quarto quadrante, pacientes com risco de desenvolver TEV não recebiam qualquer medida de prevenção.

Considerando a importância da ocorrência de TEV em pacientes hospitalizados e a baixa suspeita diagnóstica no período de internação, procurou-se verificar como essa situação também se evidenciou por outros estudos publicados.

Esses estudos demonstraram que o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) foi constatado em achados de autópsias, com discrepâncias em relação aos diagnósticos realizados no período *antemortem*.

Outros estudos verificaram a presença de algumas doenças junto com os diagnósticos de TEV, estabelecendo associações que permitissem definir alguns fatores de risco para TEV.

A revisão da literatura realizada revelou numerosos estudos que tinham o objetivo de determinar fatores de risco e doenças associadas a tromboembolismo venoso. Entretanto, quase nenhum estudo realizado havia utilizado a autópsia como padrão-ouro para o diagnóstico de TEV.

Por outro lado, numerosos estudos realizados com autópsias revelaram que existe, ainda, grande discrepância entre a suspeita clínica de TEV e o diagnóstico de embolia pulmonar ou de trombose venosa confirmado por meio de autópsias.

Decidiu-se, então, realizar um estudo para determinar quais as doenças mais associadas à embolia de pulmão em autópsias. Não foi encontrado na literatura pesquisada estudo semelhante já realizado.

Contou-se, para tanto, com o acesso aos recursos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na qual são realizadas muitas autópsias de pacientes que faleceram no Instituto Central do Hospital das Clínicas.

2

Objetivos



2. Objetivos



2.1. Principal

- ➔ Avaliar as doenças associadas ao desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar (TEP) diagnosticado em autópsias, em uma série histórica de dez anos (1995-2004) realizadas em um hospital universitário.

2.2. Secundários

- ➔ Demonstrar a frequência de tromboembolismo pulmonar diagnosticado através das autópsias;
- ➔ Identificar quando o tromboembolismo pulmonar foi a causa do óbito ou o fator contributivo.

3

Método



3. Método



O protocolo de pesquisa nº 901/03, intitulado “*Avaliação da frequência e fatores de risco para Tromboembolia Pulmonar (TEP) em uma série de autópsias de dez anos (1992-2002)*”, foi aprovado em 27 de novembro de 2003, pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (Cappesq), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

O estudo foi realizado no Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHHC) da FMUSP, hospital de referência que atende pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) nas diversas especialidades clínicas e cirúrgicas, apresenta atualmente, de acordo com censo situacional de agosto de 2009, 974 leitos instalados e 881 leitos operacionais, e está localizado na região central da cidade de São Paulo. Os relatórios estudados foram originados de autópsias realizadas no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo caso-controle retrospectivo, com seleção de dois controles para cada caso de tromboembolismo pulmonar.

O grupo controle caracterizou-se pelo pareamento de dois pacientes controles para cada caso de TEP. Essa decisão foi baseada considerando-se uma simulação prévia em relação ao poder estatístico do estudo.

A partir de um paciente controle para cada caso de TEP, estimou-se um poder estatístico de 0,6845. Ao utilizar dois controles, o poder do estudo foi elevado para 0,8660, alcançando maior relevância, uma vez que, ao acrescentar o terceiro paciente controle, o poder do estudo aumentaria apenas 2,5% (0,8880).

Foram analisados todos os registros das autópsias consecutivas realizadas nas salas de autópsia do Serviço de Verificação de Óbitos (SVO) do Departamento de Patologia

da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de 1995 a 2004, compreendendo um período de dez anos.

As autópsias são realizadas rotineiramente de acordo com a requisição dos médicos e o consentimento prévio das famílias, salvo as autópsias forenses, que são encaminhadas ao Instituto Médico Legal (IML).

As autópsias foram realizadas conjuntamente por docentes e médicos residentes do Departamento de Patologia, seguindo uma rotina bem estabelecida em procedimento sequencial e sistemático, na qual inicialmente são analisadas as topografias e alterações *in loco* dos órgãos, dos quais, posteriormente, é realizada a dissecação e a análise.

Vale ressaltar que não há um procedimento de busca ativa para TEP durante os procedimentos de autópsia.

Os relatórios das autópsias de pacientes que mostraram TEP, TVP e TEV, respectivamente tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda e tromboembolismo venoso, documentados macro e/ou microscopicamente, foram separados por alunos da graduação e iniciação científica do curso de Medicina da FMUSP, e posteriormente revisados por um médico participante do estudo, para efetiva confirmação dos casos, totalizando 631 pacientes.

No presente estudo, para cada caso de TEP confirmado por meio de autópsia, buscaram-se dois pacientes que faleceram e em cujos relatórios de autópsias não constava diagnóstico de TEV, com as mesmas características, para serem pareados aos casos.

O critério mais importante para seleção dos controles foi a ausência de diagnósticos de TEP, TVP e/ou TEV nos relatórios das autópsias.

Os pacientes controles foram pareados pelo mesmo sexo e com variação máxima da idade de 5 anos, para mais ou para menos, haviam sido atendidos pela mesma instituição e foram a óbito no mesmo mês ou ano.

Os relatórios das autópsias dos 1.806 pacientes inicialmente selecionados (631 casos e 1.175 controles) foram revisados por dois médicos clínicos, individualmente,

a fim de elaborar um banco de dados com os diagnósticos encontrados nas autópsias. Em relação aos diagnósticos de TEP, foram identificados como TEP fatal, quando TEP foi a causa básica de morte, e TEP não fatal, quando TEP foi uma doença associada à morte.

TEP fatal foi determinado quando nenhuma outra causa de óbito foi encontrada como doença de base com comprovação clínica e laboratorial, documentada nos prontuários, ou registrada nos relatórios de autópsias, bem como quando da obstrução de pelo menos duas artérias lobares ou de várias artérias de pequeno calibre, causando obstrução correspondente em extensão à obstrução de duas artérias lobares¹⁰⁶.

TEP foi denominado não fatal quando a causa imediata do óbito havia sido atribuída a outra doença, e a obstrução trombótica tinha extensão menor do que a obstrução de duas artérias lobares¹⁰⁶.

Os relatórios das autópsias dos 631 casos previamente selecionados foram remetidos à Divisão de Arquivo Médico do Instituto Central do Hospital das Clínicas, pelo pesquisador principal, a fim de localizar os resumos de internação desses pacientes referentes à última internação, caracterizando o período *antemortem*.

Elegeu-se o Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP para a verificação dos pacientes que foram encaminhados para a realização de autópsia, por dois motivos:

Primeiro por se tratar de um hospital geral que atende pacientes clínicos e cirúrgicos, refletindo de maneira mais fiel a diversidade de pacientes, e, posteriormente, pela maior possibilidade de localização dos prontuários de internação por meio da Divisão de Arquivo Médico.

Os demais institutos do complexo do Hospital das Clínicas (Instituto do Coração, Instituto de Ortopedia, Instituto da Criança e Instituto de Psiquiatria) não foram mantidos na seleção prévia dos pacientes desse estudo, considerando-se as variabilidades em relação às características da população em geral, bem como pelo fato de a realização da autópsia, em alguns deles, seguir protocolos próprios.

O Instituto do Coração (InCor), por exemplo, dispõe de um serviço de necrópsias próprio, com rotinas específicas.

O Instituto de Ortopedia (IOT) encaminha parte de seus pacientes que foram a óbito ao Instituto Médico Legal (IML), para a realização de autópsias forenses, pela peculiaridade de seus pacientes, bem como pelas condições em que os óbitos ocorreram (trauma).

Sabe-se que pacientes cardiopatas e com problemas ortopédicos são de grande risco para desenvolvimento de TEV, de modo que a incidência dessa complicação foi inicialmente subestimada neste trabalho.

Os demais institutos, como Instituto da Criança (ICR) e Instituto de Psiquiatria (IPQ), internam pacientes com características específicas, as quais poderiam influenciar no desfecho. Por exemplo, os pacientes da pediatria estariam fora dos critérios de inclusão (idade \geq 18 anos).

Nessa etapa do estudo foram eliminados os casos que não apresentavam controle correspondente, ou que apresentavam apenas um controle, divergindo dos critérios de inclusão, representando uma perda de 45 pacientes. Isso foi observado quando os pacientes eram extremamente idosos, nonagenários, ou muito jovens.

Na série histórica estudada, o ano de 2002 apresentou inconsistência nos dados apurados, face à mudança implementada no Sistema de Informatização, pela PRODESP (Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo), que ocorreu no mês de outubro do ano de 2002, impedindo que as informações dos pacientes do sistema anterior fossem reconhecidas pelo sistema vigente, no último trimestre do ano.

Outro fato que contribuiu para a dificuldade de identificação dos pacientes de 2002 foi a alteração na lógica de identificação dos registros de pacientes (RGHC), impedindo a correspondência entre eles.

A decisão de excluir integralmente o ano de 2002 pautou-se na impossibilidade de utilizar dados que refletissem precisamente a realidade dos quatro trimestres, a exemplo dos demais anos da série histórica.

Diante do exposto, a nova atualização do banco de dados ratificou 1.536 pacientes (512 casos e 1.024 controles), computando uma perda de 225 pacientes.

Os relatórios desses 1.536 pacientes foram revisados, com o propósito de codificar pelo CID-10 (Código Internacional de Doenças vigente) todos os diagnósticos descritos no resumo da internação no período *antemortem*.

O banco de dados disponibilizou 1.536 pacientes identificados por registro RGHC, sexo, idade, data de internação e data do óbito, serviço em que esteve internado e todos os diagnósticos apresentados no resumo de internação e no relatório da necrópsia, codificados pelo CID-10.

Nessa etapa do trabalho, dois médicos clínicos revisaram independentemente o banco de dados, a fim de definir qual diagnóstico principal de cada paciente havia sido responsável pela sua internação na instituição, antecedendo o evento de óbito.

Essa revisão excluiu dez pacientes selecionados inicialmente como controles, que apresentaram entre os diagnósticos dos relatórios de autópsias o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP). Esses dez pacientes controles, seus pares e os respectivos casos foram excluídos do banco de dados, contabilizando uma perda de 30 pacientes.

A reestruturação do banco de dados com 1.506 pacientes definiu 502 casos de TEP total, em que 328 pacientes apresentaram TEP como a principal causa de morte (TEP fatal), e 174 casos em que TEP apareceu como doença associada à causa do óbito (TEP não fatal).

Nesse processo de análise do banco de dados, os médicos clínicos apresentaram 8,12% de inconsistências reais em relação à definição do diagnóstico principal, até o consenso final. Inicialmente, 250 divergências prévias referentes ao diagnóstico principal dos 1.506 pacientes foram apontadas. Dessas divergências prévias, 128 (51,8%) foram retificadas após a primeira revisão conjunta e justificadas pelos seguintes aspectos:

- ➔ CIDs semelhantes;
- ➔ Especificação do tipo de câncer;
- ➔ Diferença de digitação (gangrena vs insuficiência vascular periférica, por exemplo).

Das divergências prévias, 122 permaneciam em desacordo. Os motivos foram reavaliados pelos revisores e retificados por consenso.

Por fim, o banco de dados ficou formatado no programa Access, versão 2007, com o número máximo de seis diagnósticos por paciente, advindos dos relatórios das autópsias, criando-se uma tela com dados demográficos e clínicos para cada paciente.

Os diagnósticos foram dispostos no banco de dados de acordo com sua importância em relação à causa do óbito, de modo que a causa principal da morte era classificada na posição um e, se existissem duas causas, a segunda era classificada na posição dois.

A partir da terceira posição no banco de dados da autópsia, foram inseridos os demais diagnósticos encontrados, até a sexta posição, quando existia a informação.

Uma “máscara espelho” foi criada com os diagnósticos descritos no período da internação e acrescentada ao banco de dados com os diagnósticos codificados pelo CID-10, em número de até oito posições.

Os diagnósticos desse período foram dispostos aleatoriamente da posição um até a posição oito, quando presentes, independentemente da hierarquia de importância, conforme apresentados no prontuário médico.

Foi acrescentada nessa tela a posição do diagnóstico principal, responsável pela internação do paciente na instituição (**Figura 2**).

O fluxograma do método foi elaborado conforme apresentado na **Figura 3**.

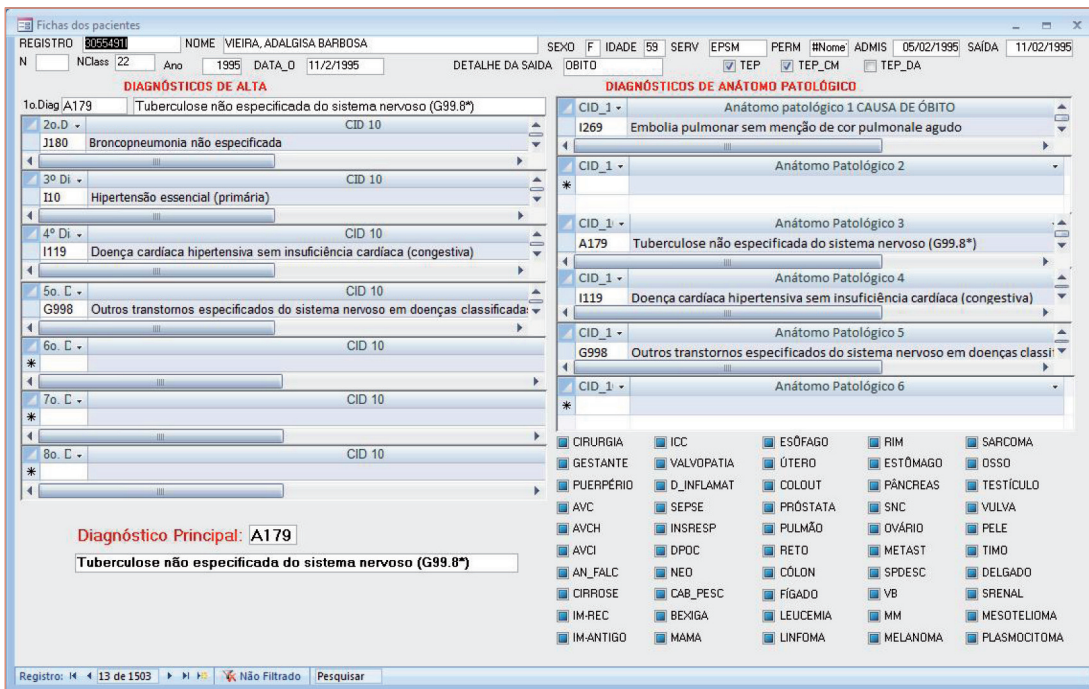


Figura 2 – Tela do banco de dados de pacientes no Microsoft Access 2007.

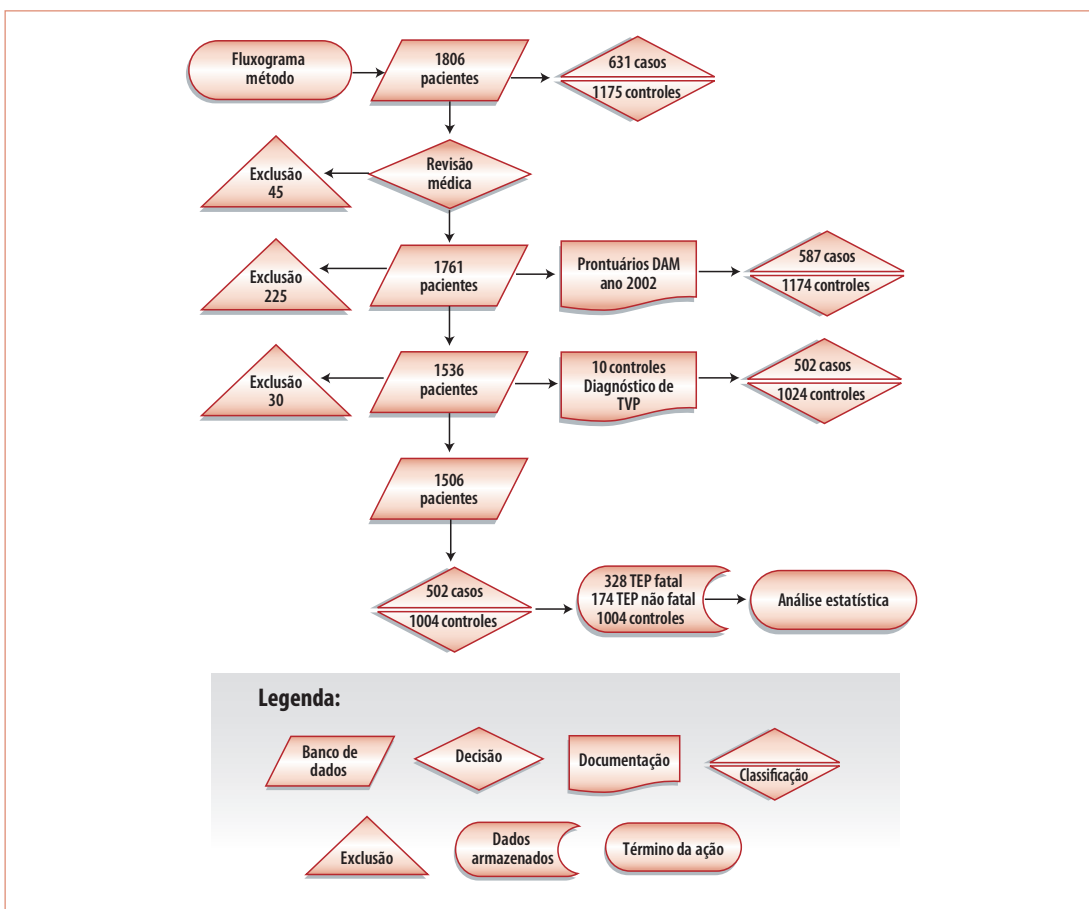


Figura 3 – Fluxograma de material e métodos do estudo.

3.2. Análise estatística

Os dados relacionados às idades foram calculados utilizando-se o teste-t de Student e apresentados como média \pm desvio-padrão (DP) e variação.

O teste qui-quadrado foi aplicado para comparar as proporções de TEP fatal e não fatal com os pacientes controles, bem como diferentes variáveis, como grupos de doenças, tempo de internação e idade.

Para execução das análises, foi utilizado o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 10.0, licenciado para FMUSP, e foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Para os demais estudos, conforme descrito a seguir, utilizou-se STATA 9.0™ (*Statistics/Data Analysis*) Copyright 1984-2005, Statacorp.

Foram realizados estudo da distribuição de frequência, absoluta e relativa, das variáveis pesquisadas entre os casos e entre os controles e estudo da associação da variável tromboembolismo pulmonar (variável *desfecho*) com as demais variáveis pesquisadas (variáveis *fator*): tempo de internação e morbidade.

Por se tratar de estudo de caso-controle pareado para sexo e idade, com dois controles para cada caso, foi utilizada a regressão logística condicional, sendo os resultados apresentados como *odds ratio* (expressa a magnitude do efeito da associação) e respectivos intervalos de 95% de confiança (expressa a precisão da medida de efeito), e com o valor do p (expressa a significância da associação, sendo considerado significativo $p < 0,05$)¹⁰⁷.

Também é apresentada a distribuição de frequência dos “pares” concordantes e “pares” discordantes, relativa à exposição a determinada variável *fator* pesquisada.

Foi realizado também um estudo do efeito independente de cada variável *fator* sobre a variável *desfecho* (TEP).

Para isso, foi empregada a regressão logística condicional múltipla, na qual, em seu modelo inicial, foram colocadas todas as variáveis *fator* que apresentaram $p < 0,20$ na análise bivariada.

A despeito do pareamento, idade foi incluída nesse modelo. Em seguida, procedeu-se ao descarte das variáveis que apresentaram $p > 0,05$ na regressão logística condicional múltipla, tomando-se o cuidado de descartar uma variável de cada vez e escolhendo-se aquela com maior p para descarte. Esse procedimento foi repetido até que se chegasse ao modelo final, no qual todas as variáveis *fator* apresentavam $p < 0,05$.

4

Resultados



4. Resultados

4.1. Características da população estudada

4.1.1. Mortalidade e autópsias

No período do estudo, o número total de óbitos no Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP não variou significativamente. Houve uma média anual de 2.040 óbitos, de um total de 18.359 em nove anos. A **Tabela 2** apresenta os óbitos ocorridos e as autópsias realizadas na instituição no período de 1995 a 2004, exceto pela exclusão do ano de 2002, conforme justificado em Método.

Tabela 2 – Óbitos, autópsias realizadas e casos de TEP total, fatal e não fatal no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Ano	Óbitos	Autópsias (%)	TEP (%)	TEP fatal (%)	TEP não fatal (%)
1995	2189	1990 (90,9)	96 (4,8)	62 (3,1)	34 (1,7)
1996	2114	1767 (83,6)	70 (4,0)	38 (2,2)	32 (1,8)
1997	1905	1525 (80,1)	72 (4,7)	40 (2,6)	32 (2,1)
1998	1741	1502 (86,3)	38 (2,5)	33 (2,2)	5 (0,3)
1999	1654	1571 (95,0)	68 (4,3)	43 (2,7)	25 (1,6)
2000	1964	1345 (68,5)	42 (3,1)	28 (2,1)	14 (1,0)
2001	2248	1273 (56,6)	33 (2,6)	23 (1,8)	10 (0,8)
2003	2216	1063 (48,0)	57 (5,4)	40 (3,8)	17 (1,6)
2004	2328	1038 (44,6)	26 (2,5)	21 (2,0)	5 (0,5)
Média	2040	1452,7 (71,2)	55,7 (3,8)	36,4 (2,5)	19,3 (1,3)
Total	18359	13074 (70,5)	502 (3,8)	328 (2,5)	174 (1,3)
Valor de p	0,064	0,016	0,624	0,286	0,220

Na série estudada, dos 18.359 óbitos, 13.074 foram submetidos a autópsia, representando 71,2% dos óbitos ocorridos. O número de autópsias realizadas a cada ano apresentou um declínio importante, diminuindo de 90,9% de autópsias no primeiro

ano para 44,6% no último ano. A diferença observada entre o primeiro período (1995-1999) e o segundo período (2000-2004) mostrou significância estatística (87,2%, vs 54,4%; $p = 0,016$).

A porcentagem de casos de tromboembolismo pulmonar identificados nas autópsias realizadas no período foi de 3,8%, com 502 casos. Em 65% dos casos (328, 2,5% das autópsias), TEP foi considerado a causa mortis e em 35% dos casos (174, 1,3% das autópsias) foi causa associada. Apesar de o número de autópsias ter diminuído de forma significativa no segundo período do estudo, não houve diferença significativa na porcentagem das autópsias em que TEP foi identificado.

4.1.2. Aspectos demográficos

A **Tabela 3** mostra os dados demográficos dos 1.506 pacientes selecionados (502 casos e 1.004 controles). Houve 51,6% de homens e 48,4% de mulheres, mantendo-se essa relação entre os casos de TEP e os controles, uma vez que a seleção dos controles foi pareada por sexo.

A distribuição de homens e mulheres entre os casos de TEP fatal foi de 49,7% e 50,3% respectivamente, enquanto nos casos de TEP não fatal a proporção de homens foi maior do que a de mulheres (55,2% vs 44,8%), embora essa diferença não tenha apresentado significância estatística.

A idade mínima dos pacientes foi de 18 anos e a máxima, de 107 anos. Mais da metade (56,3%) dos pacientes apresentava idade superior a 60 anos, e 11% dos pacientes com TEP apresentaram idade superior a 80 anos. Não houve diferenças significativas entre as idades dos casos e dos controles.

Tabela 3 – Gênero e idade dos controles e casos TEP total, fatal e não fatal no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

	Total		Controles		TEP total		p ¹		TEP fatal		p ²		TEP não fatal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Homens	777	51,6	518	51,6	259	51,6	1.000	49,7	163	49,7	96	55,2	96	55,2
Mulheres	729	48,4	486	48,4	243	48,4	1.000	50,3	165	50,3	78	44,8	78	44,8
18-39 anos	216	14,3	144	14,3	72	14,3	1.000	11,6	38	11,6	34	19,5	34	19,5
40-59 anos	442	29,3	304	30,3	138	27,5	0,263	25,6	84	25,6	54	31,0	54	31,0
60-79 anos	697	46,3	460	45,8	237	47,2	0,609	49,1	161	49,1	76	43,7	76	43,7
≥ 80 anos	151	10,0	96	9,6	55	11,0	0,396	13,7	45	13,7	10	5,7	10	5,7
Total de pacientes	1.506	100,0	1.004	100,0	502	100,0		100,0	328	100,0	174	100,0	174	100,0

¹ Teste de qui-quadrado comparando grupo controle e TEP total.

² Teste de qui-quadrado comparando grupo controle e TEP fatal.

Quando comparadas as idade dos controles (1.004) e dos casos considerados TEP fatal (328), houve uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,013$). Os pacientes com TEP fatal tinham idade média superior à dos casos (62,6 e 59,6 anos, respectivamente), como pode ser visto na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Idade e tempo de internação dos controles e casos de TEP total, fatal e não fatal no HC-FMUSP entre 1995 e 2004						
	Controles n = 1.004	TEP n = 502	TEP fatal n = 328 (*)	TEP não fatal (n = 174)	valores de p	
	média ± DP (min-max)	média ± DP (min-max)	média ± DP (min-max)	média ± DP (min-max)	Controle vs TEP	Controle vs TEP fatal
Idade (anos)	59,6 ± 16,7 (18-98)	60,2 ± 16,7 (18-107)	62,2 ± 16,4 (18-107)	56,5 ± 16,6 (20-87)	0,499	0,013
Tempo de internação (dias)	11,7 ± 15,4 (1-177)	11,8 ± 15,6 (1-134)	10,9 ± 15,1 (1-134)	13,6 ± 16,4 (1-9)	0,905	0,379

TEP = tromboembolismo pulmonar; n = número de casos; DP = desvio-padrão.

4.1.3. Diagnósticos encontrados

Os principais grupos de doenças e condições avaliadas, classificados segundo o CID-10, estão relacionados na **Tabela 5**, que mostra o número total e a porcentagem de cada condição avaliada nos casos e nos controles. As doenças e condições mais prevalentes entre os casos e controles refletiram no total de pacientes com câncer (câncer grupo, 31,4%), no total de pacientes submetidos a cirurgia (pós-operatório grupo, 17,2%), no total de pacientes com infecção (infecção grupo, 11,7%) e no total de pacientes com AVC (AVC grupo, 11%).

Tabela 5 – Principais doenças e condições avaliadas no estudo no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Fator	Total de pacientes	Controles		TEP total	
	n total	n	(%)	n	(%)
Câncer grupo	473	291	29	182	36,3
Pós-operatório	260	167	16,6	93	18,5
Infecção grupo	176	125	12,5	51	10,2
Acidente vascular cerebral	167	108	10,8	59	11,8
Cirrose	105	96	9,6	9	1,8
Insuficiência cardíaca congestiva	102	57	5,7	45	9
HIV	84	66	6,6	18	3,6
Infarto agudo do miocárdio	75	51	5,1	24	4,8
Insuficiência vascular periférica	43	23	2,3	20	4
Doença pulmonar obstrutiva crônica	42	19	1,9	23	4,6
Aneurisma de aorta	34	31	3,1	3	0,6
Insuficiência renal	34	23	2,3	11	2,2
Doença reumatológica	29	20	2	9	1,8
Isquemia mesentérica	22	18	1,8	4	0,8
Anemia	9	5	0,5	4	0,8
Úlcera	6	6	0,6	0	0

TEP = tromboembolismo pulmonar; n = número de casos; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

A **Tabela 6** apresenta a distribuição dos diagnósticos de neoplasias nos casos e nos controles. Câncer de pulmão aparece em 3,5% da casuística, seguido de câncer de cérebro e linfoma, com 2,8% cada um.

Tabela 6 – Total de neoplasias avaliadas, TEP total e controles no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Neoplasias	Total de pacientes	Controles		TEP total	
	n total	n	(%)	n	(%)
Pulmão	53	34	3,4	19	3,8
Cérebro	42	19	1,9	23	4,6
Linfoma	42	27	2,7	15	3
Leucemia	35	27	2,7	8	1,6
Cólon	30	21	2,1	9	1,8
Estômago	26	15	1,5	11	2,2
Pâncreas	25	14	1,4	11	2,2
Cabeça e pescoço	24	17	1,7	7	1,4
Esôfago	24	17	1,7	7	1,4
Útero	23	11	1,1	12	2,4
Vias biliares	20	13	1,3	7	1,4
Mama	19	9	0,9	10	2
Fígado	17	14	1,4	3	0,6
Próstata	16	9	0,9	7	1,4
Indeterminado	14	5	0,5	9	1,8
Reto	12	7	0,7	5	1
Mieloma	11	8	0,8	3	0,6
Ovário	9	5	0,5	4	0,8
Bexiga	8	3	0,3	5	1
Rim	7	5	0,5	2	0,4
Melanoma	6	3	0,3	3	0,6
Tireoide	6	4	0,4	2	0,4

TEP = tromboembolismo pulmonar; n = número de casos.

A **Tabela 7** mostra a idade, em anos, dos pacientes que tiveram diagnóstico de câncer no grupo de pacientes que apresentaram TEP e no grupo de pacientes controles. Só houve diferença significativa de idade entre os casos e os controles quando havia diagnósticos de câncer de próstata ou câncer de reto.

Nessas situações, os casos de câncer de próstata apresentaram média de idade de 78,3 anos vs 66,8 anos nos pacientes do grupo controle. Em contrapartida, nos casos de câncer de reto, os pacientes tinham 55,8 anos vs 69,4 anos dos pacientes controles.

Tabela 7 – Idade dos controles vs TEP, das neoplasias avaliadas no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Neoplasias	Idade (anos)														p
	Controles							TEP							
	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo			
Cérebro	19	50,4	14,31	47	21	76	23	55,0	18,01	63	20	76	0,426		
Pulmão	34	62,1	10,09	61	34	86	19	65,2	6,72	65	49	77	0,133		
Linfoma	27	58,1	14,86	62	23	80	15	51,8	13,19	56	19	66	0,168		
Útero	11	57,7	20,31	67	19	78	12	55,7	17,79	57,5	26	76	0,712		
Estômago	15	67,5	11,45	71	47	84	11	68,4	11,14	72	50	82	0,843		
Pâncreas	14	61,1	12,52	55	47	92	11	61,6	17,18	57	35	84	0,949		
Mama	9	63,6	12,65	60	49	86	10	63,2	12,77	62,5	41	83	0,902		
Cólon	21	66,8	10,15	68	47	89	9	60,0	12,52	64	36	74	0,196		
Indeterminado	5	65,4	13,80	72	49	77	9	55,3	19,78	56	29	90	0,229		
Leucemia	27	42,8	19,40	37	20	76	8	50,0	15,52	44	31	74	0,297		
Cabeça e pescoço	17	59,5	12,83	62	33	79	7	68,1	7,06	70	59	80	0,105		
Esôfago	17	61,2	12,80	64	37	79	7	62,1	8,49	61	51	73	0,975		
Próstata	9	66,8	9,59	70	51	79	7	78,3	9,90	77	67	97	0,050		
Vias biliares	13	60,3	12,91	56	41	82	7	59,3	16,37	60	34	75	0,905		
Reto	7	69,4	9,36	73	51	78	5	55,8	13,99	57	37	70	0,042		
Ovário	5	66,4	7,67	66	58	76	4	62,8	8,73	61,5	55	73	0,462		
Fígado	14	58,0	15,86	63	19	76	3	62,7	9,29	60	55	73	0,949		
Mieloma	8	70,0	6,48	67	63	81	3	57,3	15,31	63	40	69	0,286		

TEP = tromboembolismo pulmonar; n = número de casos; DP = desvio-padrão.

A **Tabela 8** mostra, entre os diagnósticos de neoplasias, a influência do fator tempo de internação, em dias, nos pacientes do grupo TEP e nos pacientes do grupo controle, com média de dias de internação, mediana, desvio-padrão, máximo e mínimo de dias. O tempo de internação antes do óbito foi utilizado no estudo como um indicador de imobilização.

Em nenhum dos diagnósticos houve diferença estatisticamente significativa no tempo de internação, comparando casos e controles, embora os pacientes com câncer de próstata, no grupo de TEP, tenham apresentado uma média de internação de 9,3 dias vs 6,0 dias para os pacientes do grupo controle, com $p = 0,055$.

Tabela 8 – Tempo de internação dos controles vs TEP, das neoplasias avaliadas no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Neoplasias	Tempo de Internação (dias)											p	
	Controles					TEP							
	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo		Máximo
Cérebro	19	12,2	11,34	12	1	36	23	17,6	28,00	11	1	134	0,405
Pulmão	34	17,2	30,81	9,5	1	177	19	13,3	18,62	7	1	82	0,561
Linfoma	27	11,0	11,67	5	1	42	15	9,7	8,27	9	1	27	0,678
Útero	11	12,6	24,09	4	1	84	12	16,4	15,20	12,5	1	53	0,662
Estômago	15	16,1	16,11	13	1	49	11	17,3	18,35	7	1	56	0,871
Pâncreas	14	8,5	6,17	10,5	1	19	11	7,1	9,44	4	1	34	0,674
Mama	9	3,6	3,21	1	1	9	10	10,4	10,06	9	1	30	0,066
Cólon	21	9,5	11,67	5	1	51	9	17,1	15,81	14	1	42	0,217
Indeterminado	5	16,0	20,74	5	2	51	9	7,0	4,77	6	1	14	0,390
Leucemia	27	14,4	11,76	15	1	34	8	18,6	20,03	12,5	1	55	0,582
Cabeça e pescoço	17	4,1	7,72	1	1	33	7	18,0	21,76	10	3	64	0,145
Esôfago	17	14,8	18,53	6	1	73	7	12,3	14,66	5	1	39	0,727
Próstata	9	6,0	6,27	5	1	18	7	13,9	9,32	10	4	28	0,055
Vias biliares	13	19,2	22,26	9	1	73	7	7,7	4,15	9	1	12	0,093
Reto	7	4,9	3,39	5	1	9	5	5,2	8,84	1	1	21	0,938
Ovário	5	9,4	9,81	5	1	20	4	6,3	7,54	3,5	1	17	0,607
Fígado	14	5,4	7,87	2,5	1	28	3	18,3	19,73	9	5	41	0,373
Mieloma	8	17,6	24,82	6,5	1	73	3	7,3	6,51	7	1	14	0,310

TEP = tromboembolismo pulmonar; n = número de casos; DP = desvio-padrão.

Outras doenças foram avaliadas, conforme apresentado na **Tabela 9**, na qual observa-se que AVCH (7,7%), pós-operatório de abdome (6,7%), infecção por pneumonia (5,9%), AVCI (3,1%) e pós-operatório vascular (4%) foram as condições mais frequentes entre os pacientes do grupo controle.

Por outro lado, aterosclerose (1,4%), infecção do trato urinário (1,2%), pós-operatório de ginecologia (0,8%), pós-operatório de obstetrícia (0,6%) e doença falciforme (0,6%) foram situações mais frequentes no grupo dos pacientes com TEP.

Tabela 9 – Grupo de doenças e condições avaliadas, TEP e controles, excluindo neoplasias, no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Fator	Total de pacientes		Controles		TEP total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Acidente vascular hemorrágico	107	7,7	77	7,7	30	6
Pós-operatório de abdome	98	6,7	67	6,7	31	6,2
Pneumonia	78	5,9	59	5,9	19	3,8
Acidente vascular isquêmico	59	3,1	31	3,1	28	5,6
Pós-operatório de Vascular	59	4	40	4	19	3,8
Pós-operatório de neurologia	53	3,3	33	3,3	20	4
Insuficiência renal crônica	28	1,9	19	1,9	9	1,8
Tuberculose	22	1,4	14	1,4	8	1,6
Endocardite	18	1,2	12	1,2	6	1,2
Peritonite	16	1,2	12	1,2	4	0,8
Lúpus eritematoso sistêmico	16	1,3	13	1,3	3	0,6
Pós-operatório de tórax	15	0,8	8	0,8	7	1,4
Aterosclerose	12	0,5	5	0,5	7	1,4
Pós-operatório de urologia	12	0,8	8	0,8	4	0,8
Hemorragia digestiva	12	1	10	1	2	0,4
Pós-operatório de cabeça e pescoço	11	0,7	7	0,7	4	0,8
Pancreatite	10	0,8	8	0,8	2	0,4
Infecção do trato urinário	9	0,3	3	0,3	6	1,2
Septicemia	7	0,6	6	0,6	1	0,2
Pós-operatório de ginecologia	6	0,2	2	0,2	4	0,8
Esquistossomose	6	0,3	3	0,3	3	0,6
Meningite	6	0,4	4	0,4	2	0,4
Insuficiência renal aguda	6	0,4	4	0,4	2	0,4

continua

Tabela 9 – Grupo de doenças e condições avaliadas, TEP e controles, excluindo neoplasias, no HC-FMUSP entre 1995 e 2004 (conclusão)

Fator	Total de pacientes	Controles		TEP total	
	n	n	(%)	n	(%)
Pós-operatório de obstetrícia	5	2	0,2	3	0,6
Colecistite	5	3	0,3	2	0,4
Anemia aplástica	5	4	0,4	1	0,2
Neurocisticercose	5	4	0,4	1	0,2
Doença falciforme	4	1	0,1	3	0,6
Esclerose sistêmica	4	2	0,2	2	0,4
Asma	4	3	0,3	1	0,2
Diabetes melito	4	3	0,3	1	0,2
Abscesso hepático	4	4	0,4	0	0
Hérnia	3	2	0,2	1	0,2
Hidrocefalia	3	2	0,2	1	0,2
Úlcera duodenal	3	3	0,3	0	0
Úlcera gástrica	3	3	0,3	0	0
Distrofia muscular	2	0	0	2	0,4

TEP = tromboembolismo pulmonar; n = número de casos.

A **Tabela 10** apresenta a idade dos casos e dos controles, comparando-se os principais diagnósticos e condições clínicas presentes no estudo, excetuando-se as neoplasias. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a idade dos casos e dos controles para qualquer das condições avaliadas, ainda que nos casos de infecção por pneumonia a idade média tenha sido de 59,1 anos vs 66,7 anos nos controles, com $p = 0,053$.

Tabela 10 – Idade dos controles vs TEP, para o grupo de doenças e condições avaliadas, excluindo neoplasias, no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Doenças	Idade (anos)														p
	Controle							TEP							
	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo			
PO de abdome	67	58,7	17,15	61	23	89	31	55,1	16,51	53	24	82	0,327		
AVCH	77	60,3	16,44	60	20	98	30	54,4	16,79	49,5	23	84	0,104		
AVCI	31	63,5	15,41	66	21	89	28	65,6	14,33	66,5	32	89	0,591		
DPOC	19	70,9	12,12	69	45	89	23	68,0	16,08	72	20	95	0,517		
Insuficiência vascular periférica	23	72,0	10,64	75	44	94	20	73,1	9,59	71,5	50	89	0,742		
PO de neurologia	33	55,6	16,62	54	22	98	20	56,7	15,75	62,5	20	75	0,620		
Infecção pneumonia	59	66,7	16,69	71	29	91	19	59,1	13,59	61	34	79	0,053		
PO de vascular	40	69,2	12,53	69	37	95	19	69,6	10,04	69	49	89	0,974		
Cirrose	96	54,7	13,43	56,5	22	86	9	52,2	16,29	48	24	77	0,626		
IRC	19	56,4	18,58	60	28	89	9	53,4	14,89	52	37	74	0,786		
Infecção tuberculose	14	57,4	16,24	61,5	30	79	8	59,3	11,97	56	49	80	1,000		
Aterosclerose	5	68,8	9,88	70	56	82	7	68,6	11,78	70	51	85	0,935		
PO de tórax	8	52,3	16,89	54,5	25	74	7	57,1	19,57	63	29	82	0,563		
Isquemia mesentérica	18	60,2	12,70	59	34	79	4	59,8	16,64	55	47	82	0,733		
PO cabeça e pescoço	7	64,9	12,46	70	41	77	4	66,5	3,10	66,5	63	70	0,393		
PO de urologia	8	63,0	15,51	69	32	77	4	60,3	13,88	63	43	72	0,765		
Aneurisma de aorta	31	68,1	10,43	66	46	95	3	62,0	9,84	65	51	70	0,412		
Reumatológico (LES)	13	38,3	12,84	37	18	63	3	41,0	20,88	31	27	65	0,788		
Hemorragia digestiva	10	55,4	15,40	57,5	30	79	2	62,0	5,65	62	58	66	0,667		
Pancreatite	8	61,1	18,72	68,5	31	83	2	76,0	15,55	76	65	87	0,359		

PO = pós-operatório; AVCH = acidente vascular cerebral hemorrágico; AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; DP = desvio-padrão; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC = insuficiência renal crônica; LES = lúpus eritematoso sistêmico; TEP = tromboembolismo pulmonar; n = número de casos.

A **Tabela 11** mostra a influência do tempo de internação das diversas condições avaliadas (excetuando-se neoplasias) nos pacientes do grupo TEP e do grupo controle. Os pacientes com tuberculose do grupo controle apresentaram maior tempo de internação (20,3 dias vs 8,3 dias nos casos de TEP), mas tal diferença não atingiu significância estatística ($p = 0,054$).

Com relação ao diagnóstico de cirrose, houve uma média de 14,9 dias de internação no grupo controle, enquanto os pacientes do grupo TEP apresentaram 4,4 dias, com $p < 0,001$.

Para os demais diagnósticos, não foi observada significância estatística entre o grupo TEP e o grupo controle, em relação ao tempo de internação.

Tabela 11 – Tempo de internação dos controles vs TEP, para o grupo de doenças e condições avaliadas, excluindo neoplasias, no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Doenças	Tempo de Internação (dias)														p
	Controle							TEP							
	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo			
PO de abdome	67	15,8	16,19	11	1	73	31	16,1	19,31	11	1	94	0,930		
AVCH	77	9,6	17,83	4	1	122	30	7,8	8,13	5	1	36	0,488		
AVCI	31	8,7	8,75	6	1	31	28	10,5	9,93	8	1	38	0,469		
DPOC	19	9,7	9,19	7	1	39	23	7,6	9,21	5	1	39	0,471		
Insuficiência vascular periférica	23	12,9	12,49	7	1	48	20	8,8	5,92	8,5	2	26	0,168		
PO de neurologia	33	14,5	21,85	9	1	122	20	19,7	30,03	11,5	1	134	0,508		
Infecção pneumonia	59	13,8	17,13	8	1	111	19	16,8	24,20	7	1	82	0,609		
PO de vascular	40	9,8	9,61	6	1	37	19	16,3	21,99	11	1	99	0,228		
Cirrose	96	14,9	13,78	11	1	62	9	4,4	3,78	2	1	10	0,000		
IRC	19	10,0	12,53	4	1	52	9	14,8	14,71	10	1	39	0,415		
Infecção tuberculose	14	20,3	20,57	15	1	66	8	8,3	4,95	7,5	3	19	0,054		
Aterosclerose	5	1,2	0,45	1	1	2	7	1,1	0,38	1	1	2	0,822		
PO de tórax	8	35,5	58,81	11	2	177	7	11,9	10,93	6	2	27	0,299		
Isquemia mesentérica	18	7,4	9,73	4	1	41	4	6,0	3,83	5	3	11	0,637		
PO cabeça e pescoço	7	18,4	28,13	7	1	77	4	17,8	8,66	18,5	8	26	0,255		
PO urologia	8	13,6	12,08	13	1	36	4	30,5	27,21	30,5	1	60	0,305		
Aneurisma de aorta	31	11,1	12,99	5	1	44	3	46,3	45,71	23	17	99	0,313		
Reumatológico (LES)	13	16,7	16,59	9	1	57	3	43,3	34,01	44	9	77	0,306		
Hemorragia digestiva	10	6,0	8,17	3	1	28	2	47,0	49,50	47	12	82	0,449		
Pancreatite	8	8,0	8,85	4	1	28	2	32,0	43,84	32	1	63	0,580		

PO = pós-operatório; AVCH = acidente vascular cerebral hemorrágico; AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; DP = desvio-padrão; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC = insuficiência renal crônica; LES = lúpus eritematoso sistêmico; TEP = tromboembolismo pulmonar; n = número de casos.

4.2. Associação entre as variáveis *fator* estudadas e o desfecho tromboembolismo pulmonar

A **Tabela 12** mostra o resultado da análise univariada da associação entre doenças e grupos de doenças e TEP. Os dados estão apresentados de acordo com a análise realizada, que levou em consideração trios (1 caso + 2 controles) concordantes e discordantes para cada fator (doença ou condição) analisado.

Por exemplo, no caso de **anemia grupo** (primeiras linhas da **Tabela 12**), na coluna “**casos expostos**”, **0** corresponde aos trios (1 caso + 2 controles) em que o caso não apresentava anemia, e **1** corresponde aos trios em que o caso apresentava anemia. Nas três colunas seguintes “**controles expostos**”, **0** corresponde ao número de trios (1 caso + 2 controles) em que nenhum dos controles apresentava anemia, **1** corresponde ao número de trios em que um dos controles apresentava anemia e **2** corresponde ao número de trios em que os dois controles apresentavam anemia.

Assim, por exemplo, 494 foram os trios em que nem o caso nem os controles apresentavam anemia, e 4 foram os trios em que o caso não apresentava anemia e 1 controle apresentava.

Os pacientes com TEP apresentaram uma razão de chances (OR – *odds ratio*) de ter anemia de 1,71, comparados aos controles (IC 95% 0,41-7,05), não atingindo entretanto significância estatística ($p = 0,458$).

No grupo de acidente vascular cerebral (AVCI e AVCH somados), não houve significância estatística ao se compararem pacientes com TEP e controles (OR 1,11, IC 95% 0,79-1,56; $p = 0,559$).

Quando foram analisados apenas os pacientes com AVCH, encontrou-se OR de 0,76 (IC 95% 0,49-1,18) dos casos vs controles, que não foi estatisticamente significativa ($p = 0,228$).

Em contraste, analisando-se apenas os pacientes com AVCI, o OR foi de 1,90 (IC 95% 1,11-3,24) dos casos em relação aos controles, com significância estatística

($p = 0,019$), mostrando assim a correlação dessa condição com a chance de desenvolver TEP durante a internação.

Por outro lado, aneurisma de aorta correlacionou-se de modo negativo com o desenvolvimento de TEP (OR 0,18, IC 95% 0,54-0,60; $p = 0,005$).

Em relação à aterosclerose, o OR do grupo de TEP em relação aos controles foi de 2,80 (IC 95% 0,89-8,82), não se conseguindo demonstrar significância estatística ($p = 0,079$).

Cirrose comportou-se como um fator “protetor” para TEP, com OR de 0,17 (IC 95% 0,09-0,35), apresentando-se altamente significativo ($p < 0,001$).

Os pacientes com TEP apresentaram OR de 2,56 para DPOC em relação aos controles (IC 95% 1,36-4,81; $p = 0,004$), mostrando uma forte associação da doença aos casos de TEP.

O grupo TEP teve OR 0,40 (IC 95% 0,09-1,83; $p = 0,237$) para hemorragia digestiva, diferença sem significância estatística.

Para infecção pelo vírus HIV, o OR foi de 0,44 (IC 95% 0,24-0,81; $p = 0,008$), revelando também comportamento “protetor” para TEP, com significância estatística.

O OR foi de 0,94 para infarto agudo do miocárdio (IC 95% 0,57-1,54), sem que a significância estatística tenha sido atingida ($p = 0,803$).

Do mesmo modo, não houve correlação entre o desenvolvimento de TEP e a presença de insuficiência renal aguda e crônica analisadas em conjunto (OR 0,96, IC 95% 0,47-1,96; $p = 0,903$), ou para insuficiência renal crônica analisada isoladamente (OR 0,95, IC 95% 0,43-2,09; $p = 0,894$).

Por outro lado, a presença de insuficiência cardíaca congestiva teve uma correlação evidente com a probabilidade de se desenvolver TEP (OR 1,64, IC 95% 1,09-2,46; $p = 0,018$).

Analisando-se TEP vs controle com insuficiência vascular periférica, encontrou-se OR de 1,76 (IC 95% 0,96-3,24; $p = 0,067$), e não houve significância estatística.

Em relação aos controles, os pacientes com TEP apresentaram OR 0,43 (IC 95% 0,14-1,29) para isquemia mesentérica, demonstrando uma tendência desse diagnóstico

como fator protetor, mas sem significância estatística ($p = 0,133$). O mesmo ocorreu com relação à pancreatite aguda (OR 0,50, IC 95% 0,11-2,35; $p = 0,381$).

Para doenças reumatológicas como um grupo, encontrou-se OR de 0,90 (IC 95% 0,40-0,20; $p = 0,789$) ao se compararem pacientes com e sem TEP. Para lúpus eritematoso sistêmico (LES), como diagnóstico reumatológico isolado, também não se demonstrou associação do diagnóstico com a ocorrência de TEP (OR 0,46, IC 95% 0,13-1,62; $p = 0,227$).

Não se demonstrou relação entre o tempo de internação e a presença de TEP, sendo o OR de 1,09 (IC 95% 0,97-1,23; $p = 0,150$).

Tabela 12 – Análise univariada da associação entre doenças, grupos de doenças e TEP no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Fator	Casos expostos	Controles expostos			OR	IC 95%	p
		0	1	2			
Anemia grupo	0	494	4	0	1,00	0,41-7,05	0,458
	1	3	1	0	1,71		
AVC grupo	0	356	81	6	1,00	0,79-1,56	0,559
	1	44	15	0	1,11		
AVCH	0	403	64	5	1,00	0,49-1,18	0,228
	1	27	3	0	0,76		
AVCI	0	447	27	0	1,00	1,11-3,24	0,019
	1	24	4	0	1,90		
Aneurisma de aorta	0	470	27	2	1,00	0,54-0,60	0,005
	1	3	0	0	0,18		
Aterosclerose	0	490	5	0	1,00	0,89-8,82	0,079
	1	7	0	0	2,80		
Cirrose	0	403	84	6	1,00	0,09-0,35	0,000
	1	9	0	0	0,17		
DPOC	0	462	16	1	1,00	1,36-4,81	0,004
	1	22	1	0	2,56		
Hemorragia digestiva	0	490	10	0	1,00	0,09-1,83	0,237
	1	2	0	0	0,40		
HIV	0	436	41	7	1,00	0,24-0,81	0,008
	1	11	3	4	0,44		

continua

Tabela 12 – Análise univariada da associação entre doenças, grupos de doenças e TEP no HC-FMUSP entre 1995 e 2004 (conclusão)

Fator	Casos expostos	Controles expostos			OR	IC 95%	p
		0	1	2			
IAM	0	430	48	0	1,00	0,57-1,54	0,803
	1	21	3	0	0,94		
ICC	0	407	50	0	1,00	1,09-2,46	0,018
	1	38	7	0	1,64		
Insuficiência renal grupo	0	468	23	0	1,00	0,47-1,96	0,903
	1	11	0	0	0,96		
Insuficiência renal crônica	0	474	19	0	1,00	0,43-2,09	0,894
	1	9	0	0	0,95		
Insuficiência vascular per.	0	460	22	0	1,00	0,96-3,24	0,067
	1	19	1	0	1,76		
Isquemia mesentérica	0	481	17	0	1,00	0,14-1,29	0,133
	1	3	1	0	0,43		
Pancreatite aguda	0	492	8	0	1,00	0,11-2,35	0,381
	1	2	0	0	0,50		
Reumatológicas grupo	0	474	19	0	1,00	0,40-2,00	0,789
	1	8	1	0	0,90		
LES	0	486	13	0	1,00	0,13-1,62	0,227
	1	3	0	0	0,46		
Tempo de internação	0	-	-	-	1,00	0,97-1,23	0,150
	1	-	-	-	1,09		

TEP = tromboembolismo pulmonar; OR = razão de chance; IC = intervalo de confiança; grupo = todos os casos reunidos; AVC = acidente vascular cerebral; AVCI = acidente vascular isquêmico; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

A **Tabela 13** apresenta o resultado da análise univariada da associação entre TEP e as diversas neoplasias encontradas no estudo.

O diagnóstico de câncer como um grupo teve forte associação com a ocorrência de TEP no achado de autópsia (OR 1,42, IC 95% 1,12-1,7; p = 0,003).

Os tipos de câncer em que se demonstrou associação significativa com o desenvolvimento de TEP foram: cérebro (OR 2,56, IC 95% 1,36-4,81; p = 0,004) e neoplasia maligna de origem indeterminada (OR 3,60, IC 95% 1,21-10,74; p = 0,022).

Por outro lado, não se comprovou associação entre TEP e os seguintes tipos de câncer: cabeça e pescoço (OR 0,82, IC 95% 0,34-1,99; $p = 0,666$), cólon (OR 0,85, IC 95% 0,38-1,90; $p = 0,689$), estômago (OR 1,49, IC 95% 0,67-3,31; $p = 0,325$), esôfago (OR 0,82, IC 95% 0,34-1,99; $p = 0,666$), pâncreas (OR 1,60, IC 95% 0,71-3,60; $p = 0,252$), vias biliares (OR 1,08, IC 95% 0,42-2,78; $p = 0,871$) e fígado (OR 0,43, IC 95% 0,12-1,49; $p = 0,183$).

Neoplasias malignas hematológicas também não demonstraram associação estatisticamente significativa com o diagnóstico de TEP na autópsia. OR foi de 0,58 (IC 95% 0,26-1,29; $p = 0,181$) para leucemia, 1,12 (IC 95% 0,58-2,16; $p = 0,734$) para linfoma e 0,75 (IC 95% 0,20-2,83; $p = 0,671$) para mieloma.

Embora câncer de mama tenha apresentado OR de 2,22, a associação desse diagnóstico com TEP não pode ser estatisticamente comprovada (IC 95% 0,90-5,47; $p = 0,082$). Achado semelhante ocorreu nos pacientes com câncer de útero, sendo encontrado OR de 2,28, que também não se confirmou estatisticamente significativo (IC 95% 0,98-5,30; $p = 0,056$).

Diversas neoplasias malignas comuns também não se correlacionaram de modo significativo com a ocorrência de TEP: câncer de ovário (OR 1,60, IC 95% 0,43-5,96; $p = 0,484$), de próstata (OR 1,56, IC 95% 0,58-4,18; $p = 0,381$), de pulmão (OR 1,13, IC 95% 0,62-2,06; $p = 0,680$) e de reto (OR 1,43, IC 95% 0,45-4,50; $p = 0,542$).

Tabela 13 – Análise univariada da associação entre diagnósticos de neoplasia e TEP no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Fator	Casos expostos	Controles expostos			OR	IC 95%	p
		0	1	2			
Câncer grupo	0	171	126	23	1,00	1,12-1,79	0,003
	1	86	73	23	1,42		
Cabeça e pescoço	0	478	17	0	1,00	0,34-1,99	0,666
	1	7	0	0	0,82		
Cérebro	0	462	16	1	1,00	1,36-4,81	0,004
	1	22	1	0	2,56		

continua

Tabela 13 – Análise univariada da associação entre diagnósticos de neoplasia e TEP no HC-FMUSP entre 1995 e 2004 (conclusão)

Fator	Casos expostos	Controles expostos			OR	IC 95%	p
		0	1	2			
Cólon	0	474	18	1	1,00	0,38-1,90	0,689
	1	8	1	0	0,85		
Estômago	0	477	14	0	1,00	0,67-3,31	0,325
	1	10	1	0	1,49		
Esôfago	0	478	17	0	1,00	0,34-1,99	0,666
	1	7	0	0	0,82		
Fígado	0	485	14	0	1,00	0,12-1,49	0,183
	1	3	0	0	0,43		
Indeterminado	0	488	5	0	1,00	1,21-10,74	0,022
	1	9	0	0	3,60		
Leucemia	0	469	24	1	1,00	0,26-1,29	0,181
	1	7	1	0	0,58		
Linfoma	0	463	23	1	1,00	0,58-2,16	0,734
	1	13	2	0	1,12		
Mama	0	483	9	0	1,00	0,90-5,47	0,082
	1	10	0	0	2,22		
Mieloma	0	491	8	0	1,00	0,20-2,83	0,671
	1	3	0	0	0,75		
Ovário	0	493	5	0	1,00	0,43-5,96	0,484
	1	4	0	0	1,60		
Próstata	0	486	9	0	1,00	0,58-4,18	0,381
	1	7	0	0	1,56		
Pulmão	0	455	26	2	1,00	0,62-2,06	0,680
	1	15	4	0	1,13		
Pâncreas	0	478	12	1	1,00	0,71-3,60	0,252
	1	11	0	0	1,60		
Reto	0	490	7	0	1,00	0,45-4,50	0,542
	1	5	0	0	1,43		
Vias biliares	0	483	11	1	1,00	0,42-2,78	0,871
	1	7	0	0	1,08		
Útero	0	480	10	0	1,00	0,98-5,30	0,056
	1	11	1	0	2,28		

TEP = tromboembolismo pulmonar; OR = razão de chance; IC = intervalo de confiança; grupo = conjunto de todos os casos de câncer.

A **Tabela 14** apresenta o resultado da análise univariada em relação às doenças infecciosas.

Para infecções como um todo, o OR para desenvolvimento de TEP foi de 0,79 (IC 95% 0,56-1,12), com $p = 0,188$, não significativo.

Ao se avaliar isoladamente os diversos tipos de infecção, apenas infecção do trato urinário apresentou correlação positiva com o desenvolvimento de TEP (OR 4,00, IC 95% 1,00-15,99; $p = 0,050$).

Para as demais infecções, a associação com ocorrência de TEP na autópsia não pode ser demonstrada. As seguintes infecções foram analisadas: endocardite (OR 1,0, IC 95% 0,38-2,66; $p = 1,000$), peritonite (OR 0,67, IC 95% 0,22-2,07; $p = 0,483$), pneumonia (OR 0,63, IC 95% 0,37-1,07; $p = 0,087$) e tuberculose (OR 1,14, IC 95% 0,48-2,72; $p = 0,763$).

Tabela 14 – Análise univariada da associação entre doenças infecciosas e TEP no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Fator	Casos expostos	Controles expostos			OR	IC 95%	p
		0	1	2			
Infecção grupo	0	349	96	6	1,00	0,56-1,12	0,188
	1	35	15	1	0,79		
Endocardite	0	484	12	0	1,00	0,38-2,66	1,000
	1	6	0	0	1,00		
Trato urinário	0	493	3	0	1,00	1,00-15,99	0,050
	1	6	0	0	4,00		
Peritonite	0	486	12	0	1,00	0,22-2,07	0,483
	1	4	0	0	0,67		
Pneumonia	0	428	54	1	1,00	0,37-1,07	0,087
	1	16	3	0	0,63		
Tuberculose	0	480	14	0	1,00	0,48-2,72	0,763
	1	8	0	0	1,14		

TEP = tromboembolismo pulmonar; OR = razão de chance; IC = intervalo de confiança; grupo = conjunto de todos os casos de doenças infecciosas..

A **Tabela 15** refere-se à última análise univariada, apresentando as razões de chance para TEP dos pacientes submetidos a algum tipo de cirurgia.

A realização de qualquer tipo de cirurgia, como um grupo, não se correlacionou com a ocorrência de TEP (OR 1,14, IC 95% 0,86-1,50; $p = 0,366$).

Na análise isolada dos diversos tipos de cirurgia, também não se demonstrou aumento na ocorrência de TEP: OR 0,92 (IC 95% 0,59-1,43; $p = 0,712$) para cirurgia de abdome, OR 1,75 (IC 95% 0,63-4,83; $p = 0,280$) para cirurgia torácica, OR 1,00 (IC 95% 0,30-3,32; $p = 1,000$) para cirurgia urológica, OR 0,95 (IC 95% 0,54-1,66; $p = 0,850$) para cirurgia vascular, OR 1,14 (IC 95% 0,33-3,90; $p = 0,831$) para cirurgia de cabeça e pescoço e OR 1,22 (IC 95% 0,69-2,13; $p = 0,493$) para cirurgia neurológica.

Tabela 15 – Análise univariada da associação entre pós-operatórios e TEP no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Fator	Casos expostos	Controles expostos			OR	IC 95%	p
		0	1	2			
PO grupo	0	342	67	0	1,00	0,86-1,50	0,366
	1	81	12	0	1,14		
Abdome	0	410	57	4	1,00	0,59-1,43	0,712
	1	29	2	0	0,92		
Tórax	0	487	8	0	1,00	0,63-4,83	0,280
	1	7	0	0	1,75		
Urológico	0	490	8	0	1,00	0,30-3,32	1,000
	1	4	0	0	1,00		
Vascular	0	446	35	2	1,00	0,54-1,66	0,850
	1	18	1	0	0,95		
Cabeça e pescoço	0	491	7	0	1,00	0,33-3,90	0,831
	1	4	0	0	1,14		
Neurológico	0	450	32	0	1,00	0,69-2,13	0,493
	1	19	1	0	1,22		

TEP = tromboembolismo pulmonar; OR = razão de chance; IC = intervalo de confiança; grupo = conjunto de todos os pós-operatórios; PO = pós-operatório.

A **Tabela 16** apresenta os resultados da análise multivariada. Foram incluídas na análise apenas as condições que apresentaram $p \leq 0,20$ na análise univariada. Foram também incluídos a idade e o tempo de internação. A idade foi analisada como variável contínua, e o tempo de internação foi agrupado em três faixas (< 3 dias, 3-7 dias e > 7 dias). As variáveis que permaneceram significativas na análise multivariada ($p < 0,05$) foram aneurisma de aorta, acidente vascular cerebral isquêmico, câncer de cérebro, câncer indeterminado, cirrose, DPOC, infecção pelo vírus HIV, ICC, infecção do trato urinário, além de tempo de internação e idade.

Observou-se que alguns dos fatores que permaneceram significativos na análise multivariada tiveram OR inferior a 1, ou seja, atuaram como fator protetor para a ocorrência de TEP. Esses fatores foram aneurisma de aorta (OR 0,02, IC 95% 0,46-0,56; $p = 0,004$), cirrose (OR 0,16, IC 95% 0,08-0,34; $p < 0,001$) e infecção pelo vírus HIV (OR 0,44, IC 95% 0,23-0,84; $p = 0,013$).

Por outro lado, AVCI (OR 1,82, IC 95% 1,04-3,19; $p = 0,035$), câncer de cérebro (OR 2,47, IC 95% 1,28-4,78; $p = 0,007$), câncer indeterminado (OR 3,12, IC 95% 1,01-9,68; $p = 0,049$), DPOC (OR 2,83, IC 95% 1,47-5,43; $p = 0,002$), ICC (OR 1,71, IC 95% 1,11-2,62; $p = 0,015$) e infecção do trato urinário (OR 4,34, IC 95% 1,05-17,82; $p = 0,042$) apresentaram associação positiva com a ocorrência de TEP.

Além disso, essa análise permitiu demonstrar a associação entre idade e TEP (OR 1,10, IC 95% 1,04-1,16; $p = 0,001$). Por fim, o tempo de internação também mostrou associação positiva com TEP (OR 1,19, IC 95% 1,05-1,36; $p = 0,008$).

Tabela 16 – Análise multivariada da associação entre determinadas doenças pesquisadas e condições avaliadas ($p \leq 0,20$) e TEP no HC-FMUSP entre 1995 e 2004

Fator	Casos n	Controles n	OR	Erro-padrão	IC 95%	p
Aneurisma de aorta	3	31	0,02	0,102	0,46-0,56	0,004
AVCI	28	31	1,82	0,518	1,04-3,19	0,035
Ca cérebro	23	19	2,47	0,831	1,28-4,78	0,007
Ca indeterminado	9	5	3,12	1,801	1,01-9,68	0,049
Cirrose	9	96	0,16	0,059	0,08-0,34	0,000
DPOC	23	19	2,83	0,941	1,47-5,43	0,002
HIV	18	66	0,44	0,144	0,23-0,84	0,013
ICC	45	57	1,71	0,374	1,11-2,62	0,015
Infecção do trato urinário	6	3	4,34	3,127	1,05 - 17,82	0,042
Tempo de internação	502	1004	1,19	0,080	1,05-1,36	0,008
Idade	502	1004	1,10	0,298	1,04-1,16	0,001

TEP = tromboembolismo pulmonar; OR = razão de chance; IC = intervalo de confiança; n = número de amostra; AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; Ca = câncer; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV = vírus da imunodeficiência humana; ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

5

Discussão



5. Discussão

A primeira discussão deve ser feita em relação aos fatores de risco para TEV avaliados neste trabalho. Na realidade, este é um estudo de caso-controle, que a rigor não é desenhado para esse fim. Porém, como será visto adiante, a evidência dos dados sugere fortemente que as doenças associadas são realmente fatores de risco para essa complicação.

No presente trabalho, avaliou-se a associação de doenças ao TEV. Vale ressaltar que estão sendo relacionados diagnósticos realizados na autópsia, considerada padrão-ouro para essa complicação, e que foi utilizada como estratégia de amostragem. Entretanto, não avaliaram-se as intervenções realizadas nas internações, ou seja, a profilaxia empregada pelos médicos, quer farmacológica, quer mecânica.

Esse fato pode estar contribuindo negativamente para associação doença-TEV, pois muitos pacientes poderiam estar sob profilaxia, prevenindo o evento de tromboembolismo.

Por outro lado, sabe-se por meio de estudos recentes de grande porte que, tanto no Brasil como na maioria dos demais países, o número de doentes que necessitam de profilaxia e que de fato a recebem é incrivelmente baixo, pairando os 50%¹⁰⁸.

A realização de autópsias no HC-FMUSP sofreu o mesmo processo de declínio que vem acontecendo no resto do mundo. Nos cinco primeiros anos do estudo (1995-1999), a taxa de autópsia foi de 87,2% (1.671), ao passo que na segunda metade (2001-2004), foi de apenas 54,4%(1.179). Como discutido anteriormente, o grande dispêndio de horas de trabalho do patologista, associados à má remuneração, são fatores que tornam a queda dos índices de autópsias um cenário praticamente irreversível.

O acesso a técnicas de diagnóstico *in vivo*, particularmente métodos de imagem cada vez mais precisos, faz com que o médico tenha a falsa impressão de que todos os diagnósticos são facilmente confirmados ou excluídos, passando assim a sensação de que a autópsia é um procedimento desnecessário naquele seu paciente em particular.

Todavia, esse conceito parece não ser verdadeiro no que diz respeito ao diagnóstico de TEP. Apesar de as autópsias estarem diminuindo em nosso meio, a porcentagem dos pacientes com TEP permanece quase inalterada, como demonstrado pela ocorrência de 4,1% no primeiro período do estudo e 3,4% no segundo período, com uma média de 3,8%.

Um motivo que contribui para que TEP continue a ser um diagnóstico frequente nas séries de autópsia é o fato de, em grande parte das vezes, esse diagnóstico sequer ser levantado pelo médico responsável pelo paciente, não sendo portanto solicitados exames que possam confirmar ou afastar tal hipótese.

A incidência de TEV ainda é bastante alta no mundo, e a mortalidade por TEP é fenômeno bastante preocupante, sendo que para cada 300 a 1.000 casos de trombose, tem-se 1 evento de morte. No presente estudo, analisou-se o evento TEP, obtendo-se o valor de 3,8%, com 65% de TEP fatais. Esses números estão bem próximos de outros estudos nacionais e internacionais, reforçando a grande dimensão do problema^{14,96}.

Neste estudo, encontrou-se uma taxa maior de TEP fatais (65%) do que de não fatais (35%). Tal observação não é condizente com o raciocínio fisiopatológico ou com a prática clínica, em que se encontra mais TEP não fatais que fatais. Vale lembrar que esse estudo é retrospectivo, sem intervenção nas autópsias, ou seja, pequenas embolias de pulmão devem passar despercebidas ao patologista, e talvez o número total dos TEP deva, em realidade, ser bem maior do que os 3,8% encontrados, uma vez que não houve uma busca ativa para TEP nos procedimentos de autópsias.

Sabe-se que mundialmente os médicos não fazem profilaxia em 50% dos pacientes que precisam¹⁰⁹. Porém, nossos dados mostram que além dessa grave situação, os médicos também não fazem o diagnóstico de embolia de pulmão. Isso aconteceu em 50,4% dos pacientes. Esmiuçando-se esses dados, percebeu-se que, quando a embolia era fatal, o diagnóstico foi um pouco melhor, chegando a 61,8%. Esses dados são, sem dúvida, bastante contundentes, ainda mais em se tratando de um hospital-escola de referência. Isso tem que servir de alerta para que essa complicação, o TEV, seja priori-

zada no ensino médico e em cursos de reciclagem periódicos. O TEV é considerado a principal causa de mortes evitáveis em pacientes internados. Seguramente, se diagnosticado e tratado precocemente, teria sua mortalidade diminuída.

Várias foram as doenças associadas ao TEP no presente estudo. Foram encontradas também doenças inversamente associadas ao TEP e fatores associados ao TEP.

A imobilização foi fator associado ao TEP na medida do tempo de internação. Assim, obteve-se aumento do risco de TEP quando se considerou internação até três dias, de três a sete dias e acima de sete dias. Obteve-se OR 1,19 (IC 95% 1,05-1,36; $p < 0,008$), ou seja, um aumento de 19% de chance para cada três dias de internação.

Porém, uma nova dúvida é suscitada, a de se alguns algoritmos para a profilaxia de TEV, inclusive o nacional, abordam a imobilidade como fator desencadeante de outra situação clínica, e não um fator de risco por si só. Nossos dados podem conduzir a uma nova recomendação para reforço da profilaxia em pacientes que sabidamente ficarão mais tempo internados. Isso pode eventualmente ser extrapolado para internações domiciliares.

A idade também foi variável independente de risco. Entre os médicos, ainda há dúvidas quanto a fazer profilaxia em pacientes muito idosos. Este estudo demonstra que o risco se eleva a cada década de vida, na proporção de 10% de chance para cada década (OR 1,10, IC 95% 1,04-1,16; $p = 0,001$). Para pacientes com idade avançada (≥ 80 anos), esse risco é particularmente elevado. Nos pacientes geriátricos, o risco de sangramento também é mais elevado. O clínico deve, então, ter bastante discernimento na abordagem dessa questão.

O gênero não apresentou diferenças no achado de tromboembolismo nas autópsias. De fato, isso está de acordo com a literatura mundial, na qual não foram encontrados trabalhos que mostrassem essa diferença.

Doenças associadas ao TEP como fator de risco são bem descritas na literatura. Encontrou-se relação de ICC, DPOC, AVCI, câncer de cérebro ou de sítio indeterminado e infecção urinária como fatores independentes associados ao TEP.

A insuficiência cardíaca mais avançada (classe funcional III e IV) está bem relacionada ao TEV. Existe até relação entre a fração de ejeção cardíaca, avaliada com ecocardiograma, e o risco de TEV^{36,62}. Este estudo confirma esses achados, utilizando como padrão-ouro a verificação em autópsia de coração dilatado e congestão hepática como marcadores de insuficiência cardíaca grave.

A DPOC como fator de risco para TEV ainda é alvo de discussão na literatura. Não há unanimidade para sua implicação como fator de risco, fazendo com que a diretriz nacional atribua o fator de risco para TEV à presença de doença respiratória grave, e não ao enfisema pulmonar ou à bronquite crônica. Este estudo mostra que há correlação entre DPOC, mais especificamente enfisema detectado na necrópsia, e TEP. Tem-se no presente estudo uma ferramenta mais precisa na avaliação do enfisema. Nos estudos *in vivo*, as avaliações são clínicas ou funcionais, por meio de espirometria ou exames de imagem. O exame necroscópico, certamente, é o padrão-ouro.

Acidente vascular cerebral é o diagnóstico descrito como o mais correlacionado ao TEV. No presente estudo, encontrou-se forte correlação do AVCI com TEP (OR 1,82, IC 95% 1,04-3,19; $p = 0,035$) que resistiu a análise multivariada. Fato interessante é que o AVCH não se relacionou ao aparecimento de TEP. Esse é um dos achados que discorda da literatura mundial. De fato, o AVCH é reconhecido como grande fator de risco para TEV. Não se pode imputar esse resultado ao baixo número de pacientes, pois foram suficientes para análise, nem inferir que o tempo de internação foi menor, pois a análise multivariada levou em conta esse critério. Portanto, estudos adicionais serão necessários para confirmar esses dados.

Pacientes com câncer têm mais TEV por vários fatores: o câncer em si (que altera a coagulação), o uso de citostáticos, a inserção de cateteres e eventuais complicações infecciosas que até podem levar o paciente à terapia intensiva. Tentando analisar o papel do câncer em si, alguns trabalhos analisam separadamente cada tipo de câncer e sua tendência à trombose. Em ordem decrescente, citam-se útero, cérebro, leucemias,

ovário, pâncreas, linfomas, estômago, rim, cólon e pulmões. No presente estudo, a mais forte correlação foi com câncer de cérebro e de sítio indeterminado.

Uma possível explicação para que câncer de maneira geral não tenha dado uma significância estatística pode ser o fato de os cirurgiões e oncologistas estarem prescrevendo adequadamente profilaxia para TEV, o que não ocorreria com os pacientes a serem submetidos a cirurgia craniana, como é o caso do câncer de cérebro.

Neoplasias de origem indeterminada apresentaram significância estatística no presente estudo, mostrando-se bem relacionadas ao TEP. Talvez a explicação seja o comportamento biológico mais agressivo, pois mesmo com a autópsia não se conseguiu determinar o sítio primário da neoplasia.

Infecções torácicas estão relacionadas ao TEV. Recentemente, as infecções urinárias também têm sido envolvidas. No presente estudo, encontrou-se forte relação entre infecção urinária e embolia de pulmão. Contudo, infecção respiratória baixa, pneumonia e broncopneumonia não tiveram correlação com TEP. Uma explicação plausível é o fato de o diagnóstico anatomopatológico nem sempre se correlacionar com o clínico. Além disso, eventos infecciosos terminais podem confundir o diagnóstico. Pneumonias são diagnósticos extremamente comuns como causa de óbito, podendo ter introduzido um viés na análise dessa condição como fator de risco para TEP, já que também foram diagnósticos bastante frequentes nos pacientes do grupo controle.

As infecções urinárias foram recentemente consideradas um fator de risco para TEV. De fato, Smeeth e cols.¹¹⁰ demonstraram que nas duas primeiras semanas da infecção urinária, tanto o risco de TVP quanto o de TEP estavam aumentados.

Por outro lado, alguns fatores tiveram correlação inversa com encontro de embolia pulmonar. A cirrose hepática correlacionou-se inversamente com TEP. Apesar de o indivíduo hepatopata ter alargamento dos seus tempos de coagulação, a prática clínica vê alguns desses pacientes com trombose. O presente trabalho encontrou menos embolia de pulmão nesses pacientes, o que sugere parcimônia em sua profilaxia de TEV. Talvez a gravidade desses pacientes, que acabaram falecendo em sua maioria por

sangramentos digestivos, traduza-se no alargamento dos tempos de coagulação. Isso ocorre pela incapacidade do fígado em produzir fatores de coagulação, protegendo de certa forma contra a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar.

O mesmo aconteceu com pacientes com aneurisma de aorta. Muitos deles tinham dissecação ou mesmo ruptura, sendo encaminhados para cirurgia de emergência. A correlação negativa dessa complicação talvez dispense a necessidade de implementação da profilaxia nesses pacientes. A justificativa para isso parece difícil, pois mesmo diante da análise multivariada, na qual idade e tempo de internação foram considerados, permaneceu a correlação inversa. Diante dos fatos, acredita-se que estudos adicionais sejam necessários para elucidar esse dilema.

Outra situação não esperada no presente estudo foi a correlação negativa de TEP e pacientes com SIDA. Essa correlação resistiu a uma análise multivariada, fazendo-nos supor que não tenha sido por influência de idade mais jovem ou tempo de permanência hospitalar mais curto. Por outro lado, o motivo de internação desses pacientes é a infecção, o que tenderia a aumentar as chances de TEP. De fato, a literatura é repleta de estudos correlacionando SIDA a maior tendência a tromboes venosas e embolia de pulmão. Esses pacientes têm até quatro vezes mais chances de ter tromboes e, quando as têm, apresentam menores valores de CD4 e maior carga viral. As explicações são maiores níveis de fator VIII, homocisteína, presença de anticorpos antifosfolípidos e maior incidência de proteína S, todos esses fatores associados à trombogênese¹¹¹.

Outros atribuem a maior incidência de TEV às altas taxas de infecções e neoplasias nesses pacientes, o que também predispõe a tromboes. Há autores que associam essa predisposição ao uso dos inibidores de proteases¹¹².

Por outro lado, sabe-se que 40% dos pacientes com SIDA desenvolvem algum grau de plaquetopenia na evolução de sua doença, o que poderia diminuir a incidência de tromboes^{113,114}.

Nosso achado foi contrário a todos os dados da literatura. Decidiu-se então analisar o motivo das internações de nossos doentes com SIDA, e viu-se que as infecções

bacterianas e oportunistas foram as principais razões. Novamente isso contribuiria para a trombose, sendo que encontrou-se o oposto. Talvez a explicação esteja em fatores relacionados ao próprio vírus ou a respostas por ele induzidas. Mais estudos são necessários para esclarecer esse fato.

Deve-se finalmente ressaltar algumas condições em que, diferentemente da literatura em geral, não foi encontrada relação com TEP. São elas: infarto agudo do miocárdio, insuficiência renal aguda ou crônica, isquemia mesentérica e doenças reumatológicas em geral. Outras condições, como anemia, aterosclerose, hemorragia digestiva, pancreatite aguda e LES, não tiveram número suficiente para uma correta interpretação da sua correlação com embolia de pulmão.

6

Conclusão



6. Conclusão

O fato de ter sido utilizada autópsia (padrão-ouro) no presente estudo confere muita credibilidade às constatações dos diagnósticos encontrados.

O procedimento de autópsia como é realizado em um hospital universitário também obedece a procedimentos operacionais-padrão que garantem a qualidade e a uniformidade dos protocolos.

Nosso estudo caso-controle pareado apresentou mais uma característica particular, que foi o resgate dos diagnósticos desses pacientes no período *antemortem*.

Esses elementos sugerem que se optou por um desenho adequado para a busca desse desfecho, e demonstra com seus resultados que nossos principais objetivos foram alcançados.

Coerente com a literatura, conseguiu-se constatar que os diagnósticos de AVCI, câncer de cérebro e indeterminado, DPOC, ICC e infecção do trato urinário mostraram robusta significância estatística, sugerindo importante associação com tromboembolismo pulmonar.

Adicionalmente, nosso modelo de estudo avaliou a influência do tempo de internação, inferindo que, quanto maior o tempo de hospitalização, maior o grau de imobilização desses pacientes, e esse fato também apresentou significância estatística.

Finalmente, o fator idade mostrou que os pacientes mais idosos, e especialmente os de idade avançada (≥ 80 anos), estavam no grupo de pacientes com TEP.

Nossa casuística, em concordância com a literatura nacional e estrangeira, revelou uma taxa de 3,8% de TEP (502 casos), embora acreditemos que muitos casos de embolias menores foram subdiagnosticadas, uma vez que não houve busca ativa para TEP nos procedimentos de autópsias, o que poderia ter aumentado a taxa de TEP não fatal.

Confirmando a tendência mundial, observou-se um declínio nas taxas de realização de autópsias. Enquanto no primeiro período (1995-1999) as taxas de autópsias

foram de 87,2% em relação aos óbitos, no segundo período (2000-2004) ela foi de 54,4% dos óbitos.

Dentre os casos de TEP estudados, observou-se que em apenas 49,6% dos casos foi realizado o diagnóstico clínico e registrado no prontuário.

Quando TEP foi a causa *mortis* (TEP fatal), o diagnóstico clínico ocorreu em apenas 61,8% dos casos, e menos ainda quando TEP era fator contributivo para a causa do óbito (18,4%). Por outro lado, entre os pacientes controles (1.004) foi constatado 1,1% de diagnóstico clínico falso positivo. Isso confirma que, a despeito das sofisticadas técnicas diagnósticas e dos recursos disponíveis, TEP permanece como uma das doenças mais preveníveis e desafortunadamente subdiagnosticadas no período de internação.

Diante disso, acreditamos que a identificação de fatores associados a TEP auxilie no diagnóstico precoce e viabilize a terapêutica adequada, com menor custo e maior segurança.

Por outro lado, alguns pontos fracos do presente estudo devem ser levantados, permitindo uma análise mais crítica de seus resultados e talvez explicando algumas das discordâncias com a literatura sobre o tema.

Primeiramente há o fato de, durante as autópsias, a procura por TEP não ter sido realizada de maneira sistemática, o que certamente contribuiu para uma menor taxa de eventos em comparação com outras séries de autópsia, assim como para o fato de a maior parte dos casos de TEP terem sido fatais.

Sabemos também que os resumos de alta nem sempre são preenchidos de maneira rigorosa, podendo assim ter ocorrido casos em que diagnósticos importantes detectados durante a internação não tenham sido relatados, incluindo o próprio diagnóstico de TEP.

O levantamento dos dados dos prontuários dos pacientes não fazia parte do desenho do estudo, mas poderia ter contribuído com informações adicionais sobre os pacientes e certamente traria informações precisas sobre a utilização ou não de profilaxia, tanto no grupo TEP como no grupo controle.

Por fim, estudos de coorte são mais adequados para detecção de associação entre fatores de risco e determinado desfecho do que estudos do tipo caso-controle, mas acredita-se que, ainda assim, o presente estudo venha a trazer uma importante contribuição ao estudo do TEV, de seus fatores de risco e sua profilaxia, dados o grande tamanho da amostra e o fato de o desfecho analisado ter sido justamente sua complicação mais temida, o TEP fatal.

7

Referências



7. Referências

1. Mannucci PM, Poller L. Venous thrombosis and anticoagulant therapy. *Br J Haematol.* 2001 Aug;114(2):258-70.
2. Anning ST. The historical aspects of venous thrombosis. *Med Hist.* 1957 Jan;1(1):28-37.
3. Dexter L, Folch-Pi W. Venous thrombosis. An account of the first documented case. *JAMA.* 1974 Apr 8;228(2):195-6.
4. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965 Jun 15;13:516-30.
5. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med.* 1984 Dec 13;311(24):1525-8.
6. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood.* 1993 Oct 1;82(7):1989-93.
7. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981 Nov;68(5):1370-3.
8. Smith GT, Dammin GJ, Dexter L. Postmortem Arteriographic Studies of the Human Lung in Pulmonary Embolization. *JAMA.* 1964 Apr 13;188:143-51.
9. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Jan;141(1):235-49.
10. Maffei FHAL, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA. Tromboembolia pulmonar: incidência, etiopatogenia e fisiopatologia. *Doenças vasculares periféricas.* 3.ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 1898.
11. Bounameaux H. Integrating pharmacologic and mechanical prophylaxis of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):931-7.
12. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1994 May-Jun;36(6):417-22.
13. Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med.* 2007 Apr 5;356(14):1438-44.
14. Golin V, Sprovieri SR, Bedrikow R, Salles MJ. Pulmonary thromboembolism: retrospective study of necropsies performed over 24 years in a university hospital in Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2002 Jul 4;120(4):105-8.
15. Mesquita CT, Morandi Junior JL, Perrone FT, Oliveira C, Barreira LJ, Nascimento SS, et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. Clinical diagnosis versus pathological confirmation. *Arq Bras Cardiol.* 1999 Sep;73(3):255-8.
16. Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink GH, Kloosterman GJ. Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium, in 56,022 women. *Int J Gynaecol Obstet.* 1983 Aug;21(4):327-31.
17. Sachs BP, Brown DA, Driscoll SG, Schulman E, Acker D, Ransil BJ, et al. Maternal mortality in Massachusetts. Trends and prevention. *N Engl J Med.* 1987 Mar 12;316(11):667-72.
18. Raso AM, Levis P, Rispoli P, Carlin R. Clinico-epidemiological study of patients with phlebotomphatic diseases admitted to the hospitals of the Piedmont region 1976-1979. II. Analysis of lymphatic diseases and pulmonary embolism. *Minerva Med.* 1983 Jun 16;74(25):1487-90.

19. Laissue JA, Gebbers JO, Musy JP. Pulmonary embolism: epidemiology and pathology. *Schweiz Med Wochenschr.* 1984 Dec 1;114(48):1711-20.
20. Zimmerman TS, Adelson L, Ratnoff OD. Pulmonary embolism and unexpected death in supposedly normal persons. A second look. *N Engl J Med.* 1970 Dec 31;283(27):1504-5.
21. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975 Jan-Feb;17(4):259-70.
22. Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J, Godbold JH, Landrigan PJ, Marsh G. Mortality from pulmonary embolism in the United States: 1962 to 1984. *Chest.* 1990 Nov;98(5):1067-72.
23. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000 May;83(5):657-60.
24. Heit JA, Melton LJ, 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc.* 2001 Nov;76(11):1102-10.
25. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
26. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992 May 7;326(19):1240-5.
27. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998 Jul 9;339(2):93-104.
28. Stein PD. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol.* 1996 Sep;11(5):543-9.
29. Stein PD. Diagnosis of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 1996 Jul;2(4):295-9.
30. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med.* 1981 Apr;94(4 pt 1):439-44.
31. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1994 Dec 15;331(24):1630-41.
32. Filipecki S, Kober J, Kaminski D, Tomkowski W. Pulmonary thromboembolism. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997 Oct;52(5):492-3.
33. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. British Thoracic Society, Standards of Care Committee. *Thorax.* 1997 Oct;52 Suppl 4:S1-24.
34. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998 Feb;113(2):499-504.
35. Maffei FHAL, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA. Tromboembolia pulmonar: diagnóstico e tratamento. Doenças vasculares periféricas. 3.ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 1898.
36. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani Jr. R, Cavalheiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(4):533-53.
37. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, Zebala LP, Lee CE, Finke NM, et al. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol.* 2000 Mar;19(1):47-51.

38. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000 Dec 11-25;160(22):3415-20.
39. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):809-15.
40. Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, Piette F, Saint-Jean O, Sachet A, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Aug;52(8):1299-304.
41. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 Jun;14(4):341-6.
42. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991 May;151(5):933-8.
43. Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Beyssier L, Elias A, et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities: a multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med.* 2003 Nov 24;163(21):2613-8.
44. Strekerud F, Johansen AM, Abildgaard U. Venous thromboembolism – incidence and risk factors in Oslo. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1998 Oct 20;118(25):3934-8.
45. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, Pomey MP, Bressollette L, Clavier J, et al. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration.* 1997;64(5):326-30.
46. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med.* 1983 Jun;74(6):1023-8.
47. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Tibi T, Guigner A, Leonetti J, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur Heart J.* 1997 Apr;18(4):685-91.
48. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2003 Mar;89(3):493-8.
49. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002 May 27;162(10):1182-9.
50. Blaszyk H, Wollan PC, Witkiewicz AK, Bjornsson J. Death from pulmonary thromboembolism in severe obesity: lack of association with established genetic and clinical risk factors. *Virchows Arch.* 1999 Jun;434(6):529-32.
51. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2000 May 2;132(9):689-96.
52. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Apr;19(4):1026-33.

53. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 1999 Feb;81(2):198-202.
54. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 1998 Dec;80(6):874-7.
55. Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Jul;83(7):674-81.
56. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW, Colberg KS. Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970-85. *Am J Public Health.* 1990 Jun;80(6):720-2.
57. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998 Aug 19;280(7):605-13.
58. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17;288(3):321-33.
59. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003 Aug 9;362(9382):428-32.
60. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1995 Dec 16;346(8990):1575-82.
61. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception.* 1998 May;57(5):291-301.
62. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol.* 2001 Aug;54(8):810-6.
63. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet.* 1987 Mar 7;1(8532):523-6.
64. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet.* 1977 Oct 15;2(8042):800-1.
65. Pambianco G, Orchard T, Landau P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995 Apr;76(4):324-30.
66. Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003 May;82(5):364-9.
67. Rentsch HP. Thromboembolism complications following acute hemiplegias. *Schweiz Med Wochenschr.* 1987 Nov 21;117(47):1853-5.
68. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004 Apr;53(4):542-8.
69. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med.* 1994 Jan 24;154(2):164-8.

70. Fijnheer R, Horbach DA, Donders RC, Vile H, von Oort E, Nieuwenhuis HK, et al. Factor V Leiden, antiphospholipid antibodies and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 1996 Oct;76(4):514-7.
71. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3):402-10.
72. Lesser BA, Leeper KV, Jr., Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson BT, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1992 Jul;102(1):17-22.
73. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, Armstrong JD, Jr., Shigeoka JW. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. *Am Rev Respir Dis.* 1981 Jan;123(1):32-6.
74. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2002 Jul;96(7):515-8.
75. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations. *Rev Mal Respir.* 2002 Sep;19(4):415-23.
76. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004 May 10;164(9):963-8.
77. Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, Ben Maadi A, Jazaerli N, Radier C, et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron.* 1995;69(1):20-8.
78. Gatewood OM, Fishman EK, Burrow CR, Walker WG, Goldman SM, Siegelman SS. Renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: CT diagnosis. *Radiology.* 1986 Apr;159(1):117-22.
79. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron.* 1993;63(3):249-54.
80. Nickolas TL, Radhakrishnan J, Appel GB. Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003 Jul;23(4):406-11.
81. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991 Feb;9(2):286-94.
82. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood.* 2001 Sep 1;98(5):1614-5.
83. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* 2004 Jul 1;117(1):19-25.
84. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998 Apr 11;351(9109):1077-80.
85. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992 Oct 15;327(16):1128-33.

86. Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest*. 1997 Mar;111(3):661-4.
87. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Panarello G, Fantin D, Morassut S, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res*. 1997 Apr 15;86(2):101-13.
88. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998 Mar 28;316(7136):969-75.
89. Elliott CG, Zimmerman GA, Clemmer TP. Complications of pulmonary artery catheterization in the care of critically ill patients. A prospective study. *Chest*. 1979 Dec;76(6):647-52.
90. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis*. 2002 May;39(5):1011-7.
91. Beenen L, van Leusen R, Deenik B, Bosch FH. The incidence of subclavian vein stenosis using silicone catheters for hemodialysis. *Artif Organs*. 1994 Apr;18(4):289-92.
92. Clark DD, Albina JE, Chazan JA. Subclavian vein stenosis and thrombosis: a potential serious complication in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1990 Mar;15(3):265-8.
93. Uldall R, Besley ME, Thomas A, Salter S, Nuezca LA, Vas M. Maintaining the patency of double-lumen silastic jugular catheters for haemodialysis. *Int J Artif Organs*. 1993 Jan;16(1):37-40.
94. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):97-102.
95. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989 Apr;82(4):203-5.
96. Coradazzi AL, Morganti AL, Montenegro MR. Discrepancies between clinical diagnoses and autopsy findings. *Braz J Med Biol Res*. 2003 Mar;36(3):385-91.
97. Sonderegger-Iseli K, Burger S, Muntwyler J, Salomon F. Diagnostic errors in three medical eras: a necropsy study. *Lancet*. 2000 Jun 10;355(9220):2027-31.
98. Ayoub T, Chow J. The conventional autopsy in modern medicine. *J R Soc Med*. 2008 Apr;101(4):177-81.
99. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med*. 1983 Apr 28;308(17):1000-5.
100. Rosenbaum GE, Burns J, Johnson J, Mitchell C, Robinson M, Truog RD. Autopsy consent practice at US teaching hospitals: results of a national survey. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 14;160(3):374-80.
101. Tai DY, El-Bilbeisi H, Tewari S, Mascha EJ, Wiedemann HP, Arroliga AC. A study of consecutive autopsies in a medical ICU : a comparison of clinical cause of death and autopsy diagnosis. *Chest*. 2001 Feb;119(2):530-6.
102. Shojania KG, Burton EC. The vanishing nonforensic autopsy. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):873-5.
103. Mort TC, Yeston NS. The relationship of pre mortem diagnoses and post mortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999 Feb;27(2):299-303.
104. Kirch W, Schaffi C. Misdiagnosis at a university hospital in 4 medical eras. *Medicine (Baltimore)*. 1996 Jan;75(1):29-40.

105. Burton JL, Underwood J. Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy. *Lancet*. 2007 Apr 28;369(9571):1471-80.
106. Lindblad B., Sternby NH., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. 1991;302:709-11.
107. Clogit – Conditional (fixed-effects) logistic regression. In: *Stata Reference Manual Release 7 – Vol 1 A-G*. p: 214-215. StataCorp 2001. Stata Statistical Software: Release 7.0. College Station, TX: Stata Corporation.
108. Losonczy H, Tar A. Results of ENDORSE study in Hungary. Multinational, cross-sectional study to assess the prevalence of venous thromboembolism risk and prophylaxis in acute hospital care setting. *Orv Hetil*. 2008 Nov 2;149(44):2069-76.
109. Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, Martins MA, Hernandez A, Yoshida WB, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost*. 2006 Jun;4(6):1266-70.
110. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall J A, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting Departments of Epidemiology and Population Health. *Lancet*. 2006; 367:1075-79.
111. Majluf-Cruz A, Silva-Estrada M, Sánchez Barboza R, Montiel-Manzano G, Treviño-Pérez S, Santoscoy-Gómez M, de Chávez-Ochoa AR, Corona-de la Peña N, Nieto-Cisneros L. Venous thrombosis among patients with AIDS Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General Regional Gabriel Mancera, IMSS, Mexico City, Mexico. amajlufc@prodigy.net.mx.
112. Review: thromboses among HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era. Infectious Diseases Department, Naval Medical Center San Diego, San Diego, California 92134-1005, USA. Nancy.crum@med.navy.mil.
113. Shen YM, Frenkel EP. Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV-infected University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, 75390, USA.
114. Lijfering WM, Sprenger HG, Georg RR, van der Meulen PA, van der Meer J. Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection Division of Haemostasis, Thrombosis and Rheology and Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, The Netherlands. w.lijfering@int.umcg.nl.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)