

Manifestações clínicas e análise histopatológica pulmonar relacionadas a diferentes doenças em pacientes com tromboembolismo pulmonar fatal – um estudo em autópsias

Clinical manifestations and pulmonary histopathological analysis related to different diseases in patients with fatal pulmonary thromboembolism – an autopsy study

Aline Domingos Pinto Ruppert¹, Marcella Soares Pincelli¹, Heli Samuel Pinto Souza¹, Fernando José Bigaton¹, Alexandre de Matos Soeiro², Vera Luiza Capelozzi³, Carlos V. Serrano Jr⁴

Ruppert ADP, Pincelli MS, Souza HSP, Bigaton FJ, Soeiro AM, Capelozzi VL, Serrano Jr CV. Manifestações clínicas e análise histopatológica pulmonar relacionadas a diferentes doenças em pacientes com tromboembolismo pulmonar fatal – um estudo em autópsias/ Clinical manifestations and pulmonary histopathological analysis related to different diseases in patients with fatal pulmonary thromboembolism – an autopsy study. Rev Med (São Paulo). 2012 abr.-jun.;90(2):69-82.

RESUMO: *Introdução:* Tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma das mais graves complicações dentre pacientes hospitalizados e permanece subdiagnosticado. Ainda hoje, sua fisiopatologia não está completamente elucidada. *Objetivos:* Correlacionar comorbidades, neoplasias, cirurgias e achados histológicos às manifestações clínicas associadas ao TEP. *Métodos:* Entre 2001 a 2008, foram revisadas 291 autópsias de pacientes cuja causa de morte foi TEP. Os seguintes dados foram obtidos: idade, sexo, manifestações clínicas, achados histológicos e principais doenças de base/comorbidades, neoplasias e cirurgias da última internação. Os achados histológicos foram categorizados em: dano alveolar difuso (DAD), edema agudo de pulmão (EAP), hemorragia intra-alveolar (HIA) e pneumonia intersticial linfo-plasmocítica (PILP). Odds ratios foram obtidas por regressão logística e foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. *Resultados:* A mediana de idade foi 64 anos. Cerca de 64% dos pacientes apresentava doenças cardiovasculares. O achado pulmonar mais prevalente foi EAP. Apenas 13% dos casos apresentaram suspeita clínica. Insuficiência respiratória esteve associada a EAP, HIA e DAD; assim como instabilidade hemodinâmica a HIA e DAD. *Conclusões:* Foram encontradas importantes associações entre achados clínicos e histológicos em pacientes com TEP. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos com cada doença associada a TEP pode auxiliar no diagnóstico e no tratamento da doença.

DESCRIPTORIOS: Embolia pulmonar; Edema pulmonar; Insuficiência respiratória; Embolia pulmonar/patologia; Pneumopatias/patologia

ABSTRACT: *Introduction:* Pulmonary thromboembolism (PTE) is one of the most fatal complications among hospitalized patients and remains undiagnosed. Its physiopathology and its epidemiology aren't widely known in literature. *Objectives:* To correlate underlying diseases, different cancers and surgeries to histological findings and in-vivo manifestations associated to fatal PTE from autopsy reports. *Methods:* From 2,001 to 2,008, were reviewed 291 autopsies of patients whose cause of death was PTE. The following data were obtained: age, sex, clinical in-vivo manifestations, post-mortem pathological patterns and main associated underlying diseases, cancers and surgeries performed in last hospitalization. The pulmonary histopathological changes were categorized in: diffuse alveolar damage (DAD), pulmonary edema (PE), alveolar hemorrhage (AH) and lympho/plasmacytic interstitial pneumonia (LPIP). Odds ratios of positive relations were obtained by logistic regression and were considered significative when $p < 0.05$. *Results:* The median age was 64 years. 64% of patients presented cardiovascular illness associated to PTE. The most prevalent pulmonary finding was PE. Only 13% of cases had clinical suspect. Acute respiratory failure was positively related to PE, AH and DAD; as well hemodynamic instability to AH and DAD. *Conclusions:* We found important relations between clinical data and histological findings of fatal PTE patients. The understanding of pulmonary physiopathological mechanism involved with each PTE-associated disease can improve diagnosis in order to offer prompt treatment and reduce mortality.

KEYWORDS: Pulmonary embolism; Respiratory insufficiency; Pulmonary edema; Pulmonary embolism/pathology; Lung diseases/pathology

Prêmio Oswaldo Cruz - Área Clínica, COMU 2011.

1. Acadêmicos de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. Orientador, Médico, residência em Clínica Médica e Cardiologia, Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
3. Orientadora, Professora Livre-docente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
4. Orientador, Médico, Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Carlos V. Soeiro. carlos.serrano@incor.usp.br

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma das principais causas diretas de óbito em indivíduos hospitalizados. A mortalidade por TEP varia entre 6 e 15% e ocorre, predominantemente, nas primeiras horas de instalação dos sintomas. Para pacientes que se apresentam com instabilidade hemodinâmica ou que apresentam comorbidades associadas, a mortalidade aumenta para 20 a 30%^{1,2}.

A epidemiologia de TEP ainda não foi completamente elucidada. A instalação súbita, a recorrência da doença, seu quadro clínico inespecífico e a dificuldade em estabelecer o diagnóstico exato, mesmo com a disponibilidade atual de exames complementares sofisticados, mantem sua real incidência desconhecida e dificultam sua determinação como causa de morte, como fator contributivo ou apenas como achado acidental³⁻⁶.

Apesar de serem amplamente divulgados os fatores de risco para TEP^{6,7,10,11}, desconhecem-se mecanismos fisiopatológicos envolvidos no rápido desenvolvimento da doença e na súbita evolução ao óbito. As principais informações disponíveis na literatura sobre incidência e fisiopatologia provêm de estudos, em sua maior parte internacionais, sobre autópsias realizadas em grandes hospitais^{7-9,12}. Esses estudos têm mostrado que o TEP está presente em 9 a 21% de óbitos hospitalares e que, em número elevado de casos, o achado de TEP não é acompanhado de suspeita clínica¹³⁻¹⁷.

Nesse contexto, desenvolvemos um estudo retrospectivo de 291 autópsias com TEP como causa de morte diagnosticada *postmortem*, a fim de estudar a prevalência de TEP e melhor descrever os dados demográfico, clínicos e os respectivos achados histológicos pulmonares. Procuramos expandir os conhecimentos fisiopatológicos envolvidos no súbito aparecimento do TEP fatal por meio da aplicação de conhecimentos básicos referentes a inflamação e reparação tecidual pulmonar, de acordo com os resultados histológicos e sua correlação com manifestações clínicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Laudos de autópsias e dados clínicos

O presente estudo foi desenvolvido em um centro de saúde de complexidade terciária. Entre os anos de 2.001 e 2.008, 7.661 autópsias foram revisadas. Dentre elas, foram considerados os pacientes com TEP macro e/ou microscopicamente documentado como causa principal de morte.

O estudo teve aprovação do comitê de ética e pesquisa e em todos os casos foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido por um membro da família.

Foram revisados os prontuários clínicos e laudos de autópsias dos casos de TEP fatal identificados. Foram extraídos dos prontuários os seguintes dados: idade, sexo, principais doenças associadas, manifestação clínica imediata *antemortem*, cirurgia realizada na última internação e evidência de suspeita de TEP *in vivo*.

Circunstâncias clínicas substanciais descritas nos prontuários permitiram a categorização dos pacientes falecidos por TEP nas seguintes manifestações clínicas imediatas *antemortem*: insuficiência respiratória aguda (IRA), instabilidade hemodinâmica (IH) e morte súbita (MS) não esperada.

Foram consideradas MS aquelas que ocorreram repentina e inesperadamente em paciente em condição estável, sem insuficiência cardíaca premonitória, infarto do miocárdio ou outra clara causa da morte. Incluem-se aí as mortes testemunhadas ou não, desde que o paciente tivesse sido visto dentro de 24 horas antes da morte¹⁸.

A síndrome de IRA foi definida como PaO₂ < 60 mmHg ou PaCO₂ > 50 mmHg com Ph < 7,30, em ar ambiente¹⁹⁻²¹.

IH foi considerada quando a pressão arterial sistêmica apresentou queda sendo necessário o uso de drogas vasoativas ou se manteve baixa (em geral com pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg) nas últimas 24 horas antes do óbito²².

A ocorrência de suspeita clínica de TEP foi considerada a partir de descrições explícitas nos prontuários e foi baseada em ponderação de fatores de risco para o desenvolvimento da doença pelo clínico, seguida da realização de exames diagnósticos²³⁻²⁵.

Análise histológica pulmonar

As autópsias foram realizadas por professores e residentes médicos sob supervisão do Departamento de Patologia, seguindo procedimentos seqüenciais e sistemáticos bem estabelecidos. A rotina da realização de autópsias inclui análise topográfica e de alterações *in loco*, seguidas de dissecação e análises macro e microscópica dos órgãos.

O diagnóstico de TEP foi estabelecido após confirmação macroscópica e/ou microscópica em autópsia, independentemente dos diagnósticos clínicos *in vivo*. Foi considerado TEP fatal (e registrado como causa de morte) a presença de êmbolos sanguíneos ocluindo pelo menos duas

artérias lobares, ou também a oclusão de finos ramos interlobares que gerasse comprometimento e extensão semelhante a oclusão de no mínimo duas artérias lobares, na ausência de outra causa de morte mais provável²⁶⁻²⁸. Via de regra, a embolia foi considerada causa de morte principal quando os êmbolos identificados estavam presentes no tronco pulmonar principal ou nas artérias pulmonares direita ou esquerda proximais formadas a partir da bifurcação do tronco principal. Êmbolos encontradas nas artérias pulmonares distais à bifurcação, sem comprometimento significativo, não foram incluídos.

Excluíram-se também casos de êmbolos sépticos, derivados da medula óssea, de tumores, de líquido amniótico e gordurosos, pacientes com menos de um ano de idade e indivíduos aos quais foram atribuídas outra *causa mortis*.

A análise histológica pulmonar foi realizada em 197 casos de TEP. Em 94 pacientes os achados histológicos pulmonares não puderam ser revisados porque o tecido pulmonar não se encontrava disponível para análise.

Após uma completa revisão, os achados histopatológicos pulmonares foram classificados em:

✓ Dano alveolar difuso (DAD): difuso envolvimento e aparecimento temporal uniforme de colapso alveolar, membranas hialinas, fibrose obliterativa, formação de neo-septos e fibrose moderadamente organizada;

✓ Edema agudo de pulmão (EAP): acúmulo de fluido proteináceo nos espaços alveolares, dando aspecto de granulação e coagulação rósea dentro de tais espaços;

✓ Hemorragia intra-alveolar (HIA): presença de sangue nos espaços alveolares;

✓ Pneumonia intersticial linfo-plasmocitária (PILP): septos alveolares alargados e edemaciados, geralmente acompanhados por infiltrado mononuclear inflamatório composto por linfócitos, histiócitos, células plasmocitárias e neutrófilos.

Todos os pulmões foram analisados por microscopia, mesmo quando os laudos indicavam os diagnósticos e achados do paciente. Por no mínimo quatro semanas os pulmões foram fixados em formalina 10%. Nós estudamos um mínimo de cinco lâminas por pulmão (totalizando dez lâminas por caso). As seções de tecido embebidas em parafina foram coradas com hematoxilina e eosina. Para documentar a presença e a distribuição do largo espectro de agentes infecciosos para os quais a população é suscetível, nós preparamos uma variedade de corantes especiais (coloração ácido periódico-Schiff, análise imuno-histoquímica,

fluorescência, Ziehl-Neelsen, Gram, Mucicarmin e prata metanamina de Gomori) para os cortes de tecido selecionados. Broncopneumonia bacteriana (BCP) foi definida como a presença de consolidação celular com acúmulo de leucócitos polimorfonucleares nos bronquíolos e alvéolos adjacentes. Sepsis grave e/ou choque séptico foi definido como sepsis com presença de disfunção de órgãos ou diagnóstico clínico de hipotensão arterial, que podem ou não ser responsável à ressuscitação volêmica agressiva.

Foi ainda observada a ocorrência de infarto pulmonar associado ao TEP. Foi definido infarto pulmonar como área de necrose coagulativa do tecido pulmonar normalmente como consequência de oclusão vascular do tronco ou de ramos da artéria pulmonar, associada a isquemia, por deficiência da circulação arterial sistêmica.

Análise estatística

A análise descritiva dos dados coletados incluiu mediana, valores mínimos e máximos. As probabilidades (*odds ratio*) de comorbidades associadas ao TEP desenvolverem específica manifestação clínica *antemortem* ou determinado padrão histopatológico pulmonar foram determinadas por regressão logística. As variáveis utilizadas incluíram as principais doenças e/ou comorbidades encontradas: hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, infarto agudo do miocárdio, sepsis grave e/ou choque séptico, acidente vascular cerebral, cor pulmonale, obstrução arterial periférica, cirrose hepática e neoplasias.

Também através de regressão logística, calculou-se o risco de pacientes submetidos a diferentes tipos de cirurgia na última internação (abdominal, neurocirurgia, ortopédica, ginecológica, urológica, torácica, cabeça e pescoço e vascular), cuja causa de morte foi o TEP súbito, terem desenvolvido determinada manifestação clínica. O mesmo cálculo foi proposto para diferentes tipos de neoplasias encontradas nestes pacientes (cabeça e pescoço, pâncreas, intracraniano, ginecológico, rins e vias urinárias, hematológico, próstata, pulmões, vias biliares, cólon, reto e sigmóide, hepático, gástrico e esofágico), cujo risco de apresentar certo padrão histológico também foi obtido.

A ocorrência de áreas de infarto pulmonar associadas ao TEP foi calculada por regressão logística e tal evento foi correlacionado aos padrões histológicos, às manifestações clínicas e às doenças e comorbidades encontradas.

Por fim, foi calculada a relação estatística entre

os principais padrões histológicos e as principais manifestações clínicas.

Todos os procedimentos estatísticos foram executados utilizando o *software SPSS v10.0 statistical*. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

De 2001 a 2008 houve uma média anual de 958 autópsias, de um total de 7661 em oito anos (42% do total de óbitos). A Tabela 1 apresenta o total de óbitos, de autópsias realizadas na instituição no período de 2001 a 2008 e de casos de TEP.

Tabela 1. Óbitos, autópsias realizadas e casos de TEP fatal entre 2001 e 2008

Ano	Óbitos	Autópsias	(%)	Nº casos TEP fatal (%)	
2001	2387	1273	53,30	38	2,90
2002	2474	1187	48,00	30	2,50
2003	2390	1076	45,02	39	3,60
2004	2516	1066	42,37	36	3,40
2005	1390	835	60,07	30	3,60
2006	2420	876	36,20	57	6,50
2007	2362	716	30,31	37	5,20
2008	2181	632	28,97	24	3,80
Total	18120	7661	42,28	291	3,80

TEP foi descrito como causa de morte imediata em 291 casos (3,8%) submetidos à autópsia entre 2001 e 2008, não tendo sido diagnosticado em vida em 254 (87%) dos casos. A suspeita clínica de TEP foi documentada somente em 37 pacientes (13% dos casos).

A idade dos pacientes variou de 11 a 96 anos (mediana de 64). Um total de 127 (43,7%) homens e 164 (56,3%) mulheres foram encontrados no estudo. A maior prevalência de morte por TEP foi no intervalo de idade de 60 a 79 anos de idade (45,3%). Os achados demográficos estão expostos na Tabela 2.

Foi observada a descrição de somente um diagnóstico somado a TEP fatal em 55 (18,9%) casos, dois diagnósticos em 65 (22,3%) casos, três diagnósticos em 62 (21,3%), quatro em 52 (17,8%) e cinco em 43 (14,7%) casos. Em 14 (4,8%) pacientes, TEP foi a única doença relatada nas autópsias. Um total de 113 doenças e/ou comorbidades foi observado além de TEP. A maioria desses diagnósticos associados a pacientes com TEP está exposta na Tabela 3.

Tabela 2. Idade e gênero

Idade	Gênero		TOTAL
	Feminino	Masculino	
0-19	5	2	7
20-59	71	47	118
60-79	73	59	132
80-100	15	19	34
Total	164	127	291

Tabela 3. Doenças de base/comorbidades e achados histológicos

Doença	DAD	EAP	HIA	PILP	Outros	Total Casos	(%)
HAS	9	28	21	4	33	95	32,65
ICC	3	24	26	2	27	82	28,18
BCP	20	13	17	3	20	73	25,09
TVP	12	10	18	0	13	53	18,21
Sepse e/ou choque séptico	10	9	9	2	13	43	14,78
Acidente vasculocerebral	3	4	4	1	11	23	7,90
DM	3	4	6	1	9	23	7,90
IAM	2	5	4	2	9	22	7,56
DPOC	1	5	4	2	6	18	6,19
Cor pulmonale	0	5	5	0	6	16	5,50
Obstrução arterial aguda de membro	1	3	4	0	4	12	4,12

Achados histológicos: DAD: Dano alveolar difuso, EAP: Edema agudo de pulmão, HIA: Hemorragia intra alveolar, PILP: Pneumonia intersticial linfoplasmocitária; **Comorbidades:** HAS: Hipertensão arterial sistêmica, ICC Insuficiência cardíaca congestiva, BCP Broncopneumonia bacteriana, TVP Trombose venosa profunda, DM Diabetes mellito, IAM Infarto agudo do miocárdio, DPOC Doença pulmonar obstrutiva crônica

A mais freqüente comorbidade simultânea ao TEP foi hipertensão arterial sistêmica, presente em 95 casos (32,6%), seguida de miocardiopatia dilatada em 82 casos (28,2%), broncopneumonia bacteriana em 73 casos (25,0%), trombose venosa profunda em 53 (18,2%), sepse e/ou choque séptico em 43 (14,8%), acidente vasculocerebral em 23 casos (7,9%), diabetes mellitus em (7,9%), infarto agudo do miocárdio em

22 (7,5%) e doença pulmonar obstrutiva crônica em 18 (6,2%), doenças não mutuamente excludentes, conforme apresenta a Tabela 3.

Considerando grupos de doenças (Tabela 4), dos pacientes falecidos por TEP, 187 (64,3%) apresentavam doenças cardiovasculares, 131 (45,0%) apresentavam câncer e 124 (42,6%), doenças infecciosas associadas à última internação.

Tabela 4. Grupos de doenças e achados histológicos em autópsias

Grupo	DAD	EAP	HIA	PILP	Outros	Total Casos
Cardiovasculares	21	47	53	6	60	187
Cânceres	22	29	28	2	50	131
Infecciosas	29	24	29	4	38	124
Pneumológicas	1	11	8	3	14	37
Gastrointestinais	5	7	7	1	8	28
Endocrinológicas	3	6	6	1	9	25
Nefro-urológicas	3	6	2	1	5	17
Hematológicas	2	3	2	1	2	10
Reumatológicas	1	1	6	2	0	10
Neurológicas	0	1	0	0	1	2
Imunológicas	0	0	1	0	1	2

Achados histológicos: DAD: Dano Alveolar Difuso, EAP: Edema Agudo de Pulmão, HIA: Hemorragia Intra Alveolar, PILP: Pneumonia Intra Alveolar, Plasmocitária

Constatou-se que 91 pacientes (31,2%) desenvolveram TEP no período pós-cirúrgico da última internação, principalmente relativos a cirurgias abdominais (8,5%), obstétricas e intracranianas (ambas com 6,8%).

A mais comum manifestação clínica no período que precedeu a morte foi IRA presente em 84 casos (28,9%), seguida de 80 casos de PCR (27,5%) e 79 de IH (26,8%). Em 48 casos (16,49%) não pôde ser verificada a manifestação clínica, por falta de informações claras e satisfatórias nos prontuários.

O achado histológico pulmonar mais prevalente

foi EAP (26,8%), seguido de HIA (25,4%), DAD (13,4%) e PILP (2,4%). E TEP com áreas de infarto pulmonar ocorreu em 47 casos (16,1%).

A correspondente prevalência entre manifestações clínicas e padrões histológicos encontrados pode ser verificada na Tabela 5.

A Tabela 6 mostra o resultado da análise multivariada da associação das doenças simultâneas ao TEP e achados histológicos. Doença pulmonar obstrutiva crônica foi a única doença que esteve positivamente relacionado a um achado histológico específico (PILP) (OR, 7,15; 95%; IC, 1,06-48,11; p = 0,04).

Tabela 5. Manifestações clínicas e achados histológicos

	INS	IRA	MS	MNI	Total
DAD	15 (5,15%)	13 (4,47%)	10 (3,44%)	1 (0,34%)	39 (13,40%)
EAP	14 (4,81%)	31 (10,65%)	24 (8,25%)	8 (2,75%)	77 (26,46%)
HIA	25 (8,59%)	23 (7,90%)	21 (7,22%)	5 (1,72%)	74 (25,43%)
PILP	1 (0,34%)	1 (0,34%)	4 (1,37%)	1 (0,34%)	7 (2,41%)
Outros	24 (8,25%)	16 (5,50%)	21 (7,22%)	33 (11,34%)	94 (32,30%)
TOTAL	79 (27,15%)	84 (28,87%)	80 (27,49%)	48 (16,49%)	291 (100,00%)

Manifestações clínicas: MNI :Manifestação não identificada, MS Morte súbita, IRA Insuficiência respiratória, INS Instabilidade hemodinâmica; Achados histológicos: DAD: Dano alveolar difuso, EAP: Edema agudo de pulmão, HIA: Hemorragia intra alveolar, PILP: Pneumonia intralveolar plasmocitária

Tabela 6. Análise multivariada da associação das doenças simultâneas ao TEP e achados histológicos

	EAP			HIA			DAD			PILP		
	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%
HAS	1,1	NS	0,58 - 2,08	1,54	NS	0,79 - 3,01	1,07	NS	0,45 - 2,55	1,79	NS	0,29 - 11,19
Miocardiópatia hipertrófica	2,01	NS	0,91 - 4,43	1,45	NS	0,61 - 3,43	3,25	NS	0,03 - 16,74	1,96	NS	0,15 - 25,26
Miocardiópatia dilatada	1,64	NS	0,72 - 3,71	1,68	NS	0,82 - 3,44	2,49	NS	0,71 - 8,79	2,2	NS	0,23 - 21,23
Acidente vascular cerebral	1,1	NS	0,44 - 2,77	1,3	NS	0,50 - 3,38	1,07	NS	0,31 - 3,68	1,5	NS	0,14 - 16,53
DM	1,88	NS	0,57 - 6,17	1,11	NS	0,38 - 3,20	1,15	NS	0,29 - 4,61	1,12	NS	0,11 - 11,68
IAM	1,36	NS	0,46 - 4,05	1,49	NS	0,50 - 4,49	1,35	NS	0,27 - 6,68	5,27	NS	0,76 - 36,56
DPOC	1,22	NS	0,40 - 3,72	1,16	NS	0,35 - 3,81	2,82	NS	0,35 - 22,82	7,15	0,04	1,06 - 48,11
Cor pulmonale	1,19	NS	0,40 - 3,57	1,18	NS	0,41 - 3,38	2,87	NS	0,36 - 22,85	3,91	NS	0,10 - 12,78
Obstrução arterial periférica aguda	1,01	NS	0,25 - 4,13	1,6	NS	0,42 - 6,04	2,11	NS	0,25 - 18,24	3,87	NS	0,24 - 9,28
Cirrose hepática	2,28	NS	0,36 - 14,35	4,48	NS	0,69 - 29,34	2,92	NS	0,09 - 7,94	2,33	NS	0,32 - 10,54
Neoplasias	1,61	NS	0,92 - 2,82	1,51	NS	0,86 - 2,68	1,35	NS	0,66 - 2,76	1,73	NS	0,29 - 10,29

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; IAM: Infarto agudo do miocárdio; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; NS: Estatisticamente não significativo; EAP: Edema agudo de pulmão; DAD: Dano alveolar difuso; PILP: Pneumonia Intersticial Linfo-plasmocitária; HIA: Hemorragia intra-alveolar; p < 0,05.

A análise multivariada não mostrou relação significativa entre as comorbidades simultâneas ao TEP e as diferentes manifestações clínicas relatadas, conforme mostra a Tabela 7.

Entretanto, quando consideraram-se os grupos

de doenças, exibidas na Tabela 8, as doenças infecciosas apresentaram relação estatisticamente significativa com IH (OR, 3,16; 95% IC, 1,83-5,46; p < 0,001) e com IRA (OR, 1,88; 95% IC, 1,10-3,22; p = 0,02).

Tabela 7. Análise multivariada entre doenças simultâneas ao TEP e as diferentes manifestações clínicas

	IRA			Instabilidade hemodinâmica			Morte súbita		
	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%
HAS	1,02	NS	0,55 - 1,91	1,16	NS	0,62 - 2,19	1,34	NS	0,72 - 2,51
Miocardiópatia hipertrófica	1,04	NS	0,45 - 2,42	1,48	NS	0,61 - 3,62	2,09	NS	0,79 - 5,56
Miocardiópatia dilatada	1,53	NS	0,70 - 3,33	1,57	NS	0,71 - 3,44	1,87	NS	0,93 - 3,75
Acidente vascular cerebral	1,06	NS	0,44 - 2,58	1,23	NS	0,52 - 2,94	1,38	NS	0,56 - 3,41
DM	1,3	NS	0,44 - 3,86	1,72	NS	0,67 - 4,44	1,2	NS	0,42 - 3,38
IAM	1,91	NS	0,61 - 6,02	1,01	NS	0,36 - 2,82	1,29	NS	0,49 - 3,44
DPOC	1,4	NS	0,49 - 4,04	1,4	NS	0,43 - 4,57	1,1	NS	0,36 - 3,43
Cor pulmonale	1,64	NS	0,52 - 5,19	1,25	NS	0,45 - 3,51	1,44	NS	0,51 - 4,03
Obstrução arterial periférica aguda	1,33	NS	0,36 - 4,94	1,96	NS	0,40 - 9,69	3,05	NS	0,87 - 10,66
Cirrose hepática	1,48	NS	0,16 - 13,83	1,57	NS	0,25 - 10,07	1,69	NS	0,18 - 15,62
Neoplasias	1,03	NS	0,60 - 1,76	1,02	NS	0,59 - 1,76	1,33	NS	0,76 - 2,31

IRpA= Insuficiência respiratória aguda; OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança; HAS= Hipertensão arterial sistêmica; DM= Diabetes mellitus; IAM= Infarto agudo do miocárdio; DPOC= Doença pulmonar obstrutiva crônica; NS= Estatisticamente não significativo; **p<0,05

Tabela 8. Análise multivariada entre grupos de doenças e manifestações clínicas

	IRA			Instabilidade hemodinâmica			Morte súbita		
	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%
TGI	1,39	NS	0,53 - 3,64	1,24	NS	0,52 - 2,94	1,28	NS	0,55 - 3,02
Neoplasias	1,09	NS	0,64 - 1,85	1,06	NS	0,61 - 1,85	1,2	NS	0,70 - 2,03
Infecciosas	1,88	0,02	1,10 - 3,22	3,16	< 0,001	1,83 - 5,46	1,08	NS	0,64 - 1,82
Cardiovasculares	1,2	NS	0,69 - 2,08	1,35	NS	0,77 - 2,37	1,28	NS	0,73 - 2,23
Pulmonares	1,5	NS	0,67 - 3,35	1,07	NS	0,49 - 2,35	1,19	NS	0,56 - 2,51

*IRA: Insuficiência respiratória aguda; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança; TGI: Trato gastrointestinal; NS: Estatisticamente não significativo; **p < 0,05

A Tabela 9 contém os resultados obtidos na análise multivariada que buscava relacionar as cirurgias realizadas no período de internação estudado e as manifestações clínicas encontradas. Ter sido submetido a cirurgia urológica aumentou aproximadamente sete vezes o risco de apresentar IH, tendo sido a TEP a causa da morte (OR, 6,87; 95% IC, 1,21-38,70; p = 0,029).

Não houve relação entre ter apresentado

neoplasia de sítio específico e nenhuma das manifestações clínicas principais, conforme está descrito na Tabela 10.

A Tabela 11 relaciona a incidência de câncer e os padrões histológicos. Neoplasias hematológicas tiveram relação estatisticamente positiva com o achado histopatológico DAD (OR, 4,67; 95% IC, 1,06-20,06; p = 0,04), assim como cânceres de pulmão (OR, 3,73; 95% IC, 1,04-13,37; p = 0,04).

Tabela 9. Análise multivariada relacionando as cirurgias realizadas com período de internação

	IRA			Instabilidade hemodinâmica			MS		
	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%
Abdominal	1,34	NS	0,51 - 3,54	2,06	NS	0,85 - 5,02	1,11	NS	0,42 - 2,93
Neurocirurgia	1,9	NS	0,61 - 5,87	2,11	NS	0,83 - 5,41	1,36	NS	0,52 - 3,53
Ortopédica	1,34	NS	0,47 - 3,85	1,15	NS	0,40 - 3,32	1,81	NS	0,70 - 4,65
Ginecológica	1,34	NS	0,14 - 13,14	3,44	NS	0,47 - 25,06	5,96	NS	0,03 - 8,57
Urológica	2,23	NS	0,26 - 19,52	6,87	0,029	1,22 - 38,70	5,96	NS	0,17 - 15,73
Torácica	7,22	NS	0,03 - 10,12	6,87	NS	0,61 - 77,47	0,74	NS	0,07 - 8,31
Cabeça e pescoço	4,48	NS	0,40 - 50,28	1,72	NS	0,15 - 19,37	5,96	NS	0,23 - 17,45
Vascular	1,49	NS	0,24 - 9,15	1,17	NS	0,13 - 10,68	1,81	NS	0,29 - 11,10

*IRA: Insuficiência respiratória aguda; MS: Morte súbita; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança; TGI: Trato gastrointestinal; NS: Estatisticamente não significativo; op < 0,05

Tabela 10. Relação entre neoplasia e manifestações clínicas

	IRA		Instabilidade hemodinâmica		Morte súbita	
	OR	p**	OR	p**	OR	p**
Cabeça e pescoço	1,92	0,286	1,08	0,912	1,15	0,838
Pâncreas	1,2	0,776	1,24	0,736	2,11	0,344
Intracraniana	1,47	0,476	1,17	0,795	1,42	0,514
Ginecológico	1,12	0,829	1,37	0,559	1,15	0,779
Rins e vias urinárias	2,6	0,378	2,78	0,161	1,15	0,866
Hematológico	1,35	0,684	1,26	0,78	1,3	0,717
Próstata	1,49	0,726	1,44	0,748	3,91	0,143
Pulmão	2,69	0,079	1,32	0,682	2,3	0,288
Vias biliares	1,12	0,926	2,78	0,314	1,15	0,904
Cólon, reto e sigmóide	2,23	0,464	1,11	0,901	1,04	0,962
Hepático	1,35	0,737	1,39	0,71	1,92	0,557
Estômago	1,15	0,842	1,19	0,806	1,74	0,41
Esôfago	6,01	0,999	5,56	0,166	6,2	0,999

*IRA: Insuficiência respiratória aguda; OR: Odds Ratio; **p < 0,05.

Tabela 11. Incidência de câncer e padrões histológicos

	EAP			HIA			DAD			PILP		
	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%	OR	p**	IC 95%
Cabeça e pescoço	1,35	NS	0,35 - 5,19	2,11	NS	0,45 - 10,01	3,11	NS	0,76 - 12,76	0,367	NS	0,039-3,42
Pâncreas	5,38	NS	0,68 - 42,59	1,41	NS	0,37 - 5,35	1,29	NS	0,16 - 10,59	0,4	NS	0,043 - 3,71
Intracraniana	1,22	NS	0,43 - 3,48	1,01	NS	0,34 - 3,04	1,71	NS	0,21 - 13,85	NS	NS	NS
Ginecológico	1,71	NS	0,60 - 4,84	2,11	NS	0,68 - 6,52	1,33	NS	0,36 - 5,0	NS	NS	NS
Rins e vias urinárias	7,24	NS	0,10 - 9,10	2,95	NS	0,35 - 24,70	3,11	NS	0,58 - 16,80	NS	NS	NS
Hematológico	1,57	NS	0,31 - 7,84	3,38	NS	0,41 - 27,77	4,67	0,04	1,06 - 20,60	NS	NS	NS
Próstata	1,79	NS	0,20 - 16,48	1,58	NS	0,26 - 9,77	6,22	NS	0,96 - 40,24	NS	NS	NS
Pulmão	2,69	NS	0,58 - 12,50	1,06	NS	0,32 - 3,54	3,73	0,04	1,04 - 13,37	NS	NS	NS
Vias biliares	2,23	NS	0,31 - 16,30	1,27	NS	0,13 - 12,49	3,11	NS	0,30 - 31,82	NS	NS	NS
Cólon, reto e sigmóide	2,97	NS	0,64 - 13,80	6,81	NS	0,11 - 12,78	1,73	NS	0,05 - 8,37	NS	NS	NS
Hepático	1,12	NS	0,20 - 6,29	1,19	NS	0,21 - 6,70	1,73	NS	0,16 - 9,42	NS	NS	NS
Estômago	4,04	NS	0,50 - 32,77	3,79	NS	0,47 - 30,85	2,33	NS	0,45 - 12,01	NS	NS	NS
Esôfago	7,24	NS	0,15 - 8,35	4,74	NS	0,42 - 53,57	1,73	NS	0,02 - 13,46	NS	NS	NS

*IRA: Insuficiência respiratória aguda; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança; NS: Estatisticamente não significativo; **p < 0,05.

Infarto pulmonar aumentou aproximadamente três vezes o risco de ocorrer HIA como achado histológico (OR, 3,17; 95% IC, 1,66-6,07; $p < 0,001$). A análise multivariada que mostrou tal associação pode ser conferida na Tabela 12.

A Tabela 13 apresenta o resultado da análise multivariada da associação entre infarto pulmonar e as manifestações clínicas principais. Quando presente, o infarto pulmonar aumenta aproximadamente 5 vezes a chance de o indivíduo apresentar MS como manifestação clínica (OR, 5,11; 95% IC, 1,43-18,25; $p = 0,012$).

Não houve relação estatisticamente significativa entre nenhuma doença/comorbidade associada a TEP e a ocorrência de infarto pulmonar, conforme a mostra a Tabela 14.

Ao associar as principais manifestações clínicas aos achados pulmonares (Tabela 15) foram encontradas relações significativas entre: IRA e EAP (OR, 2,99; 95% IC, 1,25-7,21; $p = 0,014$); IRA e HIA (OR, 2,70; 95% IC, 1,02-7,20; $p = 0,04$); IRA e DAD (OR, 8,79; 95% IC, 1,11-69,42; $p = 0,039$); IH e HIA (OR, 3,38; 95% IC, 1,27-8,99; $p = 0,015$) e IH e DAD (OR, 11,43; 95% IC, 1,46-89,46; $p = 0,02$).

Tabela 12. Análise multivariada correlacionando infarto pulmonar e achados histológicos

	EAP			HIA			DAD			PILP		
	OR	p^{**}	IC 95%									
Infarto pulmonar	1,92	NS	0,86 - 4,32	3,17	< 0,001	1,66 - 6,07	1,69	NS	0,74 - 3,84	4,77	NS	0,03 - 19,51

IRA: Insuficiência respiratória aguda; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança; NS: Estatisticamente não significativo; $**p < 0,05$.

Tabela 13. Análise multivariada entre infarto pulmonar e manifestações clínicas

	IRA			Instabilidade hemodinâmica			Morte súbita		
	OR	p^{**}	IC 95%	OR	p^{**}	IC 95%	OR	p^{**}	IC 95%
Infarto pulmonar	1,84	NS	0,47 - 7,15	3,65	0,05	1,0 - 13,35	5,11	0,012	1,43 - 18,25

*IRA: Insuficiência respiratória aguda; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança; NS: Estatisticamente não significativo; $**p < 0,05$

Tabela 14. Doença/comorbidades associadas a TEP e infarto pulmonar

	Infarto pulmonar		
	OR	p^{**}	IC 95%
HAS	1,44	NS	0,69 - 3,02
Miocardiopatia hipertrófica	1,4	NS	0,48 - 4,07
Miocardiopatia dilatada	1,4	NS	0,59 - 3,33
Acidente vascular cerebral	1,82	NS	0,55 - 6,07
DM	2,35	NS	0,50 - 11,05
IAM	1,31	NS	0,42 - 4,11
DPOC	3,46	NS	0,43 - 27,60
Cor pulmonale	1,09	NS	0,30 - 4,03
Obstrução arterial periférica aguda	2,92	NS	0,75 - 11,39
Cirrose hepática	1,28	NS	0,13 - 12,11
Neoplasias	1,03	NS	0,53 - 2,01

*OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; IAM: Infarto agudo do miocárdio; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; NS: Estatisticamente não significativo; $**p < 0,05$

Tabela 15. Manifestações clínicas e achados pulmonares

	EAP			HIA			DAD			PILP		
	OR	p^{**}	IC 95%	OR	p^{**}	IC 95%	OR	p^{**}	IC 95%	OR	p^{**}	IC 95%
IRA	2,99	0,014	1,25 - 7,21	2,7	0,04	1,02 - 7,20	8,79	0,039	1,11 - 69,42	1,73	NS	0,11 - 28,28
Instabilidade hemodinâmica	1,12	NS	0,43 - 2,91	3,38	0,015	1,27 - 8,99	11,43	0,02	1,46 - 89,56	1,6	NS	0,09 - 26,25
Morte súbita	2,2	NS	0,90 - 5,38	2,55	NS	0,95 - 6,86	6,86	NS	0,85 - 55,34	2,53	NS	0,27 - 23,28

*IRA: Insuficiência respiratória aguda; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança; NS: Estatisticamente não significativo; $**p < 0,05$.

DISCUSSÃO

Doenças associadas ao TEP como fatores de risco são bem descritas na literatura. Há inclusive os escores de Wells e Genebra, que através de sistemas de pontuação fornecem a probabilidade pré-teste da ocorrência de embolia pulmonar, com base em seus fatores de risco e achados clínicos. O problema é que tais sistemas, apesar de úteis, não excluem por completo o diagnóstico de TEP^{29,30}.

Apesar da esmagadora evidência científica sobre o mérito do exame *postmortem*, na prática médica moderna sua utilidade tem sido desafiada e a queda nas taxas de autópsia nas últimas décadas tem sido um fenômeno mundial³¹⁻³⁹. A realização de autópsias em nossa instituição acompanhou tal processo de declínio, caindo de 53,3% em 2001 para 28,9% em 2008.

Estudos têm mostrado significativas diferenças entre os achados da autópsia e os diagnósticos clínicos *antemortem*⁴⁰⁻⁴⁵. Tal discordância pode variar de 10 a 90%, dependendo da doença e da população envolvida⁴¹⁻⁴⁴. Assim como em nosso estudo, no qual TEP não foi diagnosticado em vida em 87% dos casos, TEP foi inúmeras vezes descrito como uma das principais entidades patológicas não diagnosticadas em vida, descobertas somente pelo exame *postmortem*⁴⁶⁻⁵⁰. A falta de suspeita clínica impede o tratamento precoce do TEP, que, se bem instituído, reduz sensivelmente a mortalidade, embora devam ser considerados os possíveis riscos inerentes ao tratamento.

Estudo brasileiro desenvolvido em autópsias entre 2001 e 2003 comparou diagnósticos clínicos e *postmortem* seguindo os Critérios de Goldman, tendo observado taxas de discrepâncias clínico-patológicas de 16,3% (classes I e II de Goldman) a 28,1% (classes III e IV). Embolia pulmonar foi responsável pela maioria das discordâncias nas classes I ou II, via de regra não tendo sido feito o diagnóstico correto *in vivo*. Além disso, em quase todos os pacientes com TEP, o diagnóstico pré-morte foi pneumonia.⁵¹ Estas discrepâncias poderiam ser atribuídas a apresentação clínica inespecífica do TEP e à pobre qualidade do atendimento médico, e reforçam a importância do exame *postmortem*.

Em nosso estudo, TEP foi descrito como causa de morte imediata em 3,8% dos pacientes submetidos a autópsia entre 2001 e 2008. Outros estudos em autópsias, dois deles inclusive brasileiros, revelaram prevalência de TEP em aproximadamente 4% dos casos - taxas semelhantes à encontrada nesse estudo^{14-16,31,39,52}.

Neste trabalho, não consideramos causadores de morte os êmbolos periféricos sem extensão

significativa (não-maciços) e acreditamos que sua prevalência, se fosse calculada, poderia estar subestimada, dado que durante as autópsias não houve busca ativa e direcionada a eles. No entanto, lacunas em estudos têm apontado a possibilidade de embolias pequenas e periféricas serem fatais em pacientes com condições cardiopulmonares deterioradas^{28,53}.

Idade é descrita na literatura como fator de risco para TEP. Conforme descrito, o aumento do número de casos de TEP fatal foi acompanhado do aumento da idade até os 80 anos, quando houve redução dos casos. Isso talvez possa ser explicado pelo fato de que em idosos o risco de sangramento também se eleva, o que pode sugerir parcimônia no uso de trombotoprofilaxia nestes. Entretanto, não houve diferenças significativas na distribuição do TEP fatal entre gêneros, embora tenha sido predominante nas mulheres (56%). A literatura não valoriza gênero como fator de risco⁵⁴.

O fato de TEP, na maior parte das vezes (~95% dos casos), estar associado a um ou mais diagnósticos, pode contribuir para sua variável sintomatologia, dificultando a suspeição clínica de TEP. Por outro lado, o estudo desses diagnósticos pode guiar a prática clínica na melhora da sobrevivência na medida em que viabiliza medidas preventivas, diagnóstico precoce e terapêutica direcionada. A literatura, porém, mostra que em até 30% dos casos de TEP nenhum dos fatores predisponentes é encontrado⁵⁵.

Conforme já esperado, as doenças cardiovasculares mostraram-se associadas ao TEP em 64,3% dos casos. Dentre elas, trombose venosa profunda (TVP), acidente vascular cerebral e miocardiopatia dilatada são descritos como importantes fatores de risco para eventos tromboembólicos. Na literatura, há trabalhos que relacionam fração de ejeção e risco de tromboembolia^{56,57}.

TVP esteve presente em 18,2% dos casos. Segundo a literatura, aproximadamente 79% dos pacientes com TEP têm evidência de TVP nos membros inferiores e 50% dos pacientes com trombose venosa profunda apresentam embolização pulmonar¹⁵. Estudos têm demonstrado que em casos em que houve confirmação de TVP ao exame *antemortem*, a suspeita clínica se fez mais frequente^{15,52,58}.

Neoplasias foram o segundo grupo de doenças associadas ao TEP (45% dos casos). Pacientes com câncer têm mais tromboembolismo por vários fatores, bem estabelecidos: inflamação (com coagulopatia associada), o uso de citostáticos, a inserção de cateteres e eventuais complicações infecciosas⁵⁹. Uma análise⁶⁰ de estudo clínico recente⁶¹, realizado

em uma ampla série de pacientes cirúrgicos, que também usou necropsia, revelou que o TEP foi responsável por quase quatro vezes o número de mortes em pacientes submetidos à cirurgia por câncer comparados com aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos não oncológicos.

Doenças infecciosas mostraram grande prevalência simultânea a TEP (42,5% dos casos), em particular pacientes com infecção respiratória. Estudo *postmortem* de pacientes não cirúrgicos falecidos de doenças infecciosas em hospital sueco, demonstrou associação semelhante⁶². A fisiopatologia do tromboembolismo venoso na presença de infecção aguda continua indefinida, mas recentes evidências sugerem que vírus respiratórios são capazes de infectar as células endoteliais e induzir a expressão de fatores teciduais, estimulando atividade pró-coagulante⁶³.

Apenas um terço dos pacientes (31,2%) desenvolveram TEP no período pós-cirúrgico da última internação, o que é concordante com alguns artigos da literatura, que revelam a ocorrência de TEP fatal ser mais freqüente em populações não cirúrgicas^{12,64}. Entretanto, a suspeita clínica se faz mais freqüente em situações de pós-operatório^{15,52,58}.

Não houve diferença significativa entre as prevalências de manifestações clínicas (IRA, MS e IH) encontradas nos pacientes com TEP, o que reforça a inespecificidade do quadro clínico da doença.

A possibilidade de êmbolos maciços deve ser suspeitada em casos mais súbitos (MS), com síncope ou pré-síncope, hipotensão, hipoxemia grave ou parada cardíaca⁶⁵.

O EAP e a HIA foram os principais achados histológicos encontrados, com 26,8% e 25,43% respectivamente. Podem estar associados a *shunt* intracardíaco, a redução na produção do surfactante pulmonar, a atelectasia e a broncoconstrição pós TEP, e comprometem muito a oxigenação⁶⁶.

TEP com áreas de infarto pulmonar ocorreu em apenas 16% dos casos. Sabe-se que o infarto não é tão freqüente, dada a irrigação dupla (artéria pulmonar e artérias brônquicas) do tecido pulmonar. Está descrito acontecer geralmente quando há pequenos êmbolos distais ou baixo fluxo nas artérias brônquicas (ex. aterosclerose grave)⁵⁵, e principalmente em pacientes com doenças cardíacas ou pulmonares pré-existentes, fato não correlacionado em nosso estudo.

Doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de repercussão inflamatória sistêmica⁶⁷⁻⁶⁹, já foi descrita como importante fator de risco para TEP, principalmente por hiperviscosidade sanguínea. Neste artigo foi encontrada relação significativamente positiva entre doença pulmonar obstrutiva crônica

e PILP em casos de TEP fatal (OR, 7,15; 95%IC, 1,06-48,11; p = 0,04), o que pode sugerir uma nova explicação fisiopatológica para o evento embólico. Nos pulmões, o estreitamento de vias aéreas, a maior retenção de secreções mucosas, o declínio da função pulmonar e as frequentes exacerbações, favorecem infecções virais (principalmente influenza) e bacterianas (particularmente por *H. Influenzae* e *S. Pneumoniae*) mais graves. Essas causam inflamação intensa nos septos, por linfócitos, plasmócitos e neutrófilos (que caracterizam a PILP). Nesse contexto, faz-se interessante o estudo do papel de terapias anti-inflamatórias na prevenção do TEP.

O fato de a análise multivariada não ter mostrado uma relação significativa sequer entre as comorbidades simultâneas ao TEP e as diferentes manifestações clínicas relatadas reforça novamente a inespecificidade do quadro clínico de TEP, e a conseqüente dificuldade em estabelecer diagnóstico. A sintomatologia independe das doenças de base, que são apenas fatores de risco. TEP, portanto, silencioso e um tanto imprevisível, deve ser sempre uma hipótese diagnóstica plausível na prática clínica.

Entretanto, consideradas em grupo, as doenças infecciosas apresentaram relação estatisticamente significativa com IH e com IRA. Conforme já foi dito, processos infecciosos e reações inflamatórias associadas podem promover ativação da cascata de coagulação, causando TEP. Este pode cursar com severa IH, fator que inclusive dita tratamento ao TEP. Essa seria uma possível interpretação para o nosso achado. Outra extrapolação aceitável seria o fato de que a presença de mais de um foco infeccioso, por exemplo, broncopneumonia e sepse (as mais prevalentes em nosso estudo, configurando juntas um grupo) estaria associado a maior risco de evolução a IH e decorrente TEP fatal. Estudos já mostraram infecções como fatores de risco para TEP em pacientes hospitalizados^{56,70}, tendo inclusive afirmado maior risco dentre infecções torácicas⁵⁶.

Tendo sido o evento final o TEP fatal, a cirurgia urológica teve importante associação com IH (OR, 6,87; 95% IC, 1,21-38,70; p = 0,029). Tal achado, pois, concorda com a literatura, que afirma que TVP e TEP podem ocorrer em até 66% dos pacientes submetidos a grandes cirurgias urológicas. Seriam possíveis as seguintes explicações para isso: associação com presença de neoplasia urológica (eventos tromboembólicos continuam sendo a causa mais comum de morte após cirurgia de câncer urológico⁷¹⁻⁷³); longos períodos do paciente em posição de litotomia (pernas elevadas acima da cabeça, com diminuição da velocidade da passagem do sangue, o que favorece a TVP e a migração de trombos para o

pulmão); insuficiência renal concomitante (estado pró-trombótico) e manipulação da região pélvica (região responsável por grande parte dos trombos).

Não observamos valores significativos para outros sítios cirúrgicos, o que pode indicar que, em outras clínicas, a tromboprolifaxia possa estar sendo feita de maneira mais efetiva. Ou talvez as cirurgias urológicas demandem esquemas profiláticos mais agressivos.

Câncer é sabido fator de risco importante para TEP na literatura. Alguns sítios, mais do que outros^{59,74,75}. O fato de não termos encontrado relação significativa entre câncer de sítio específico e nenhuma das manifestações clínicas ratifica mais uma vez que doenças de base podem aumentar o risco do evento tromboembólico e explicar a fisiopatologia do TEP, entretanto, o quadro clínico parece estar mais ligado ao trombo e suas características (tamanho, extensão, localização e duração da obstrução, dentre outros).

Se as comorbidades não são preditoras da sintomatologia apresentada pelo TEP, ao menos a análise histopatológica correspondente, realizada de forma inédita neste trabalho, tenta explicar a fisiopatologia dos eventos relacionados à tromboembolia.

Neoplasias hematológicas exibiram relação estatisticamente positiva com DAD (OR, 4,67; 95% IC, 1,06-20,06; $p = 0,04$). Linfomas e leucemias são descritos cânceres de mais elevado fator de risco para TEP⁷⁶. A explicação mais óbvia para tal pode embasar-se em alterações diretas na composição sanguínea. Um estudo japonês analisou os dados sobre 47 casos autopsiados de leucemia e linfoma atentando para complicações e causa de morte. A principal causa de morte foi IRA devido à infecção pulmonar (principalmente por citomegalovírus e fungos), provavelmente explicada imunodeficiência associada a tais cânceres. IRA foi confirmada por achado de DAD e fibrose pulmonar, decorrentes da infecção, da quimioterapia e do oxigênio recebidos⁷⁷.

A sintomatologia associada ao DAD inclui hipoxemia progressiva, taquipnéia, dispnéia e cianose, também presentes no TEP, e podem, portanto, se sobrepor. Sendo DAD um achado tão freqüente nos casos de TEP fatal, a evidência de DAD ao exame de imagem deve levantar suspeição de processo tromboembólico como hipótese diagnóstica.

Cânceres de pulmão estiveram relacionados ao DAD também (OR, 3,73; 95% IC, 1,04-13,37; $p = 0,04$). Sendo o sítio da malignidade o próprio pulmão, alterações citostáticas, alterações de permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, infiltração do parênquima pulmonar e o processo de

angiogênese relacionados ao câncer podem levar ao DAD. Há ainda na literatura muitos trabalhos que descrevem a instalação de DAD pós uso de quimioterápicos, revelando importante papel na ocorrência de complicações pulmonares^{78,79}. Entretanto, este nosso estudo não considerou intervenções farmacológicas.

Infarto pulmonar, conforme já esperávamos, aumentou de forma importante o risco de ocorrer HIA (OR, 3,17; 95% IC, 1,66-6,07; $p < 0,001$). Os infartos pulmonares recentes por embolia fatal são, via de regra, hemorrágicos devido à textura frouxa do órgão. Com a obstrução sangüínea e decorrentes isquemia e necrose, o aumento da pressão venosa leva à inundação hemorrágica dos alvéolos. Houve também associação de infarto pulmonar a MS (OR, 5,11; 95% IC, 1,43-18,25; $p = 0,012$). O fato de infarto pulmonar ocorrer principalmente em pacientes com doenças cardíacas ou pulmonares pré-existentes, torna o quadro mais súbito e grave, por deficiência em mecanismos compensatórios⁶⁸.

Ao contrário do que esperávamos, não houve relação estatisticamente significativa entre nenhuma doença de base associada a TEP e a ocorrência de infarto pulmonar. Nem mesmo doenças cardíacas e pulmonares pré-existentes, como acima descrito. Talvez a ocorrência de infartos pulmonares, esperadamente baixa, não tenha tido número suficiente para uma correta interpretação de sua correlação com as comorbidades.

Por fim, por meio de análise multivariada, foram encontradas as relações, já esperadas e concordantes com a literatura, entre IRA com EAP, DAD e HIA, como achados histológicos, em ordem de importância estatística.

IH apresentou associação com DAD e HIA nos casos de TEP fatal estudados. As doenças de base consideradas neste trabalho que induziram tais padrões histológicos foram consideradas na literatura com fatores de risco para TEP. A instabilidade pode resultar das alterações pulmonares de base e ser agravada também pelo próprio TEP, evento final.

Limitações

Em nosso trabalho não foram consideradas profilaxias farmacológicas ou mecânicas, fato que pode ter contribuído negativamente para as associações de doenças com TEP. O caráter retrospectivo de nosso estudo, que envolveu oito anos de autópsias, realizadas por patologistas diferentes, implicou o viés da variabilidade interobservador. Além disso, a acurácia dos achados de autópsia dependem do interesse e da habilidade do patologista. Entretanto, em nossa instituição, um hospital universitário de

referência, todas as autópsias são feitas por um patologista residente e supervisionadas por um médico assistente, e obedecem a procedimentos operacionais-padrão, o que garante uniformização ao processo. Ademais, nessa pesquisa, tivemos rigor na seleção dos dados, excluindo das análises os casos em que não houvesse informações satisfatórias para o esclarecimento de quaisquer dúvidas. Acreditamos que os resultados obtidos, coerentes e concordantes com a literatura, conferem qualidade e veracidade ao desenho e ao desenvolvimento desse estudo.

CONCLUSÃO

Trata-se do primeiro estudo em autópsias a incluir manifestações clínicas *antemortem* e

achados histopatológicos pulmonares associados ao TEP fatal. TEP não diagnosticado *in-vivo* ainda é causa de um número substancial de mortes, o que, conforme queremos sugerir, é inaceitável diante da possibilidade de prevenção e tratamento. Em pacientes com TEP fatal observamos correlação positiva entre grupos de doenças, diagnósticos, tipos de neoplasias e cirurgias realizadas e achados histopatológicos pulmonares, visando a alertar o clínico sobre a enorme importância de considerar TEP – complicação súbita muito grave – um diagnóstico diferencial possível em situações diversas. Nossos resultados podem ainda servir de indícios para futuras pesquisas que busquem aprofundar mecanismos fisiopatológicos inter-relacionados.

REFERÊNCIAS

- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich JR, Hobbins TE. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1992;326:1240-5.
- PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA*. 1990;263:2753-9.
- Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994;36:417-22.
- Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271:223-5.
- Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, et al. Epidemiology of pulmonary embolism. *Chest*. 1995;107(Suppl):3S-9S.
- Freiman DG, Suyemoto J, Wessler S. Frequency of pulmonary thromboembolism in man. *N Engl J Med*. 1965;272:1278-80.
- Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol*. 1989;42:135-9.
- Saeger W, Genzkow M. Venous thromboses and pulmonary embolisms in post-mortem series: probable causes by correlations of clinical data and basic diseases. *Pathol Res Pract*. 1994;190:394-9.
- Coon WW. Risk factors in pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet*. 1976;143:385-90.
- Cioff G, Pozzoli M, Forni G, et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure: a prospective study in 406 patients. *Eur Heart J*. 1996;17:1381-9.
- Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. 1991;302:709-11.
- Anderson FA, Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, 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;151:933-8.
- Dismuke SE, Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death: the changing mortality in hospitalized patients. *JAMA*. 1986;255:2039-42.
- Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: an autopsy study. *Arch Intern Med*. 1988;148:1425-6.
- Menna-Barreto S, Cerski MR, Gazzana MB, Stefani SD, Rossi R. Pulmonary thromboembolism in necropsies at the Clinics Hospital of Porto Alegre. *J Pneumol*. 1997;23(3):131-6.
- Alvares F; Pádua AI, Terra Filho, J. Tromboembolismo pulmonar: diagnóstico e tratamento. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2003;36:214-40.
- Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, Skali H, Finn PV, Zelenkofske SL, Belenkov YN, Mareev V, Velazquez EJ, Rouleau JL, Maggioni AP, Køber L, Califf RM, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD; VALIANT Investigators. Pathogenesis of Sudden Unexpected Death in a Clinical Trial of Patients With Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both. *Circulation*. 2010;122:597-602.
- Barbas CS, Capelozzi VL, Hoelz C, Magaldi RB, Souza R, Sandeville ML, et al. Impacto de biópsia pulmonar a céu aberto na insuficiência respiratória aguda refratária. *J Bras Pneumol*. 2006;32(5):418-23.
- Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA*. 1995;273(4):306-9.
- Behrendt CE. Acute respiratory failure in the United States: incidence and 31-day survival. *Chest*. 2000;118(4):1100.
- Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism:

- the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2000;48(1):23-33.
23. Maffei FHA, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA. Tromboembolia pulmonar: incidência, etiopatogenia e fisiopatologia. *Doenças vasculares periféricas.* 3a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 1898.
 24. British Thoracic Society, Standards of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. *Thorax.* 1997 Oct;52(Suppl 4):S1-24.
 25. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. American College of Chest Physicians. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest.* 1998;113(2):499-504.
 26. Dalen, JE, Alpert, JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975;17:257-70.
 27. Lindblad, B, Eriksson, A, Bergqvist, D. Necropsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg.* 1991;78:849-52.
 28. Yoo HH, De Paiva SA, Silveira LV, Queluz TT. Logistic regression analysis of potential prognostic factors for pulmonary thromboembolism. *Chest.* 2003;123(3):813-21.
 29. Iles S, Hodges AM, Darley JR, et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *QJM.* 2003;96(3):211-5.
 30. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001;161(1):92-7.
 31. Bricola SAPC. Avaliação dos fatores associados a tromboembolismo pulmonar (TEP), em uma série de autópsias de dez anos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009.
 32. Manzini VP, Revignas MG, Brollo A. Diagnosis of malignant tumor: comparison between clinical and autopsy diagnosis. *Hum Pathol.* 1995;26:280-3.
 33. Cardoso MP, Bourguignon DC, Gomes MM, Saldiva PHN, Pereira CR, Troster EJ. Comparison between clinical diagnoses and autopsy findings in a pediatric intensive care unit in São Paulo, Brazil. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:423-7.
 34. Young NA, Naryshkin S. An implementation plan for autopsy quality control and quality assurance. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:531-4.
 35. Twigg SJ, McCrerrick A, Sanderson PM. A comparison of postmortem findings with post hoc estimated clinical diagnoses of patients who die in a United Kingdom intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2001;27:706-10.
 36. Landefeld CS, Chren MM, Myers A, Geller R, Robbins S, Goldman L. Diagnostic yield of the autopsy in a university hospital and a community hospital. *N Engl J Med.* 1988;318:1249-54.
 37. Harris MD, Blundell JW. Audit of necropsies in a British district general hospital. *J Clin Pathol.* 1991;44:862-5.
 38. Gut AL, Ferreira ALA, Montenegro MR. Autopsy: quality assurance in the ICU. *Intensive Care Med.* 1999;25:360-3.
 39. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berré J, Salmon I, Vincent JL. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? *Intensive Care Med.* 2004;30:2080-5.
 40. Stevanovic G, Tucakovic G, Dotlic R, Kanjuh V. Correlation of clinical diagnoses with autopsy findings: a retrospective study of 2,145 consecutive autopsies. *Hum Pathol.* 1986;17:1225-30.
 41. Grade MHC, Zucoloto S, Kajiwara JK, Fernandes MTP, Couto LGF, Garcia SB. Trends of accuracy of clinical diagnoses of the basic cause of death in a university hospital. *J Clin Pathol.* 2004;57:369-73.
 42. Perkins GD, McAuley DF, Davies S, Gao F. Discrepancies between clinical and postmortem diagnoses in critically ill patients: an observational study. *Critical Care.* 2003;7:R129-R132.
 43. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnosis errors over time. *JAMA.* 2003;289(21):2849-56.
 44. Roulson J, Benbow EW, Hasleton PS. Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology: a meta-analysis and review. *Histopathology.* 2005;47:551-9.
 45. Canzian M, Soeiro AM, Taga, MFL, Farhat C, Barbas CSV, Capelozzi VL. Semiquantitative assessment of surgical lung biopsy: predictive value and impact on survival of patients with diffuse pulmonary infiltrate. *Clinics.* 2007;62:23.
 46. Blosser SA, Zimmerman HE, Stauffer JL. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? *Crit Care Med.* 1998;26:1332-6.
 47. Rao MG, Rangwala AF. Diagnostic yield from 231 autopsies in a community hospital. *Am J Clin Pathol.* 1990;93:486-90.
 48. Sarode VR, Datta BN, Banerjee AK, Banerjee CK, Joshi K, Bhusnurmath B, Radotra BD. Autopsy findings and clinical diagnoses: a review of 1,000 cases. *Hum Pathol.* 1993;24:194-8.
 49. Juriae G, Tentor D, Jakiaie-Razumoviae. Autopsy findings and clinical diagnoses: retrospective study of 3,117 autopsies. *Croat Med J.* 1999;40:71-6.
 50. Gibson TN, Shirley SE, Escoffery CT, Reid M. Discrepancies between clinical and postmortem diagnoses in Jamaica: a study from the University hospital of the West Indies. *J Clin Pathol.* 2004;57:980-5.
 51. Kotovicz F, Mauad T, Saldiva PHN. Clinico-pathological discrepancies in a general university hospital in São Paulo, Brazil. *Clinics.* 2008; 63(5):561-8.
 52. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med.* 1982;73:822-6.
 53. Menendez R, Nauffal D, Cremades, MJ. Prognostic factors in restoration of pulmonary flow after submassive pulmonary embolism: a multiple regression analysis. *Eur Respir J.* 1998;11:560-4.
 54. Tang Y, Sampson B, Pack S, Shah K, Yon Um S, Wang D, Wang T, Prinz M. Ethnic differences in out-of-hospital fatal pulmonary embolism. *Circulation.* 2011;123(20):2219-25 .
 55. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P et al. Guidelines on the diagnosis

- and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2277-315.
56. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani R Jr, Cavaleiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(4):533-53.
 57. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):810-6.
 58. Ludwig J. *Correct methods of autopsy practice*. Philadelphia: WB Saunders; 1972. p.93.
 59. Woerner EM, Rowe RL. Trousseau's syndrome. *Am Fam Phys*. 1988;38(3):195-201.
 60. Haas SK, Wolf H, Encke A, et al. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low molecular weight heparin - a double blind comparison of certoparin and unfractionated heparin. *Thromb Haemost*. 1999;82:1548.
 61. Haas S, Kakkar A, Fareed J, et al. Prevention of fatal pulmonary embolism and death in elective cancer surgery patients: a substudy comparison of certoparin with unfractionated heparin. *Blood*. 2000;96:4039.
 62. Gardlund B. Fatal pulmonary embolism in hospitalized non-surgical patients. *Acta Med Scand*. 1985;218:417-21.
 63. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, et al. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost*. 2000;84:319-24.
 64. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, et al. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis*. 1996;26:65-71.
 65. Konstantinides SV. Acute pulmonary embolism revisited. *Heart*. 2008;94:795-802.
 66. Volpe GJ, Joaquim LF, Dias LBA, Menezes MB, Moriguti JC. Tromboembolismo pulmonar. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(3): 258-71.
 67. Rabinovich RA, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(3):137-45.
 68. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB. COPD as a lung disease with systemic consequences- clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*. 2008;5(4):235-56.
 69. Stockley RA. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1235-45.
 70. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG; MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):963-8.
 71. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, Kuhlisch E, Halbritter K, Froehner M, Wirth MP, Schellong SM. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost*. 2009;7(4):597-604.
 72. Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, Tubaro A, Conti G, Pagliarulo V, Mirone V, De Lisa A, Fiaccavento G, Cormio L, Bonizzoni E, Agnelli G. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS Study. *Eur Urol*. 2007;51(1):130-6.
 73. Agnelli G, Caprini JA. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol*. 2007;96(3):265-72.
 74. Leshner JL Jr. Thrombophlebitis and thromboembolic problems in malignancy. *Clin Dermatol*. 1993;11(1):159-63.
 75. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25.
 76. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*. 2002;87(6):1076-7.
 77. Suzumiya J, Marutsuka K, Nabeshima K, Nawa Y, Kono M, Tamura K, Kimura N, Hisano S, Tachibana N, Inoue S, et al. Autopsy findings in 47 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma in Miyazaki prefecture, Japan. *Leuk Lymphoma*. 1993;11(3-4):281-6.
 78. Leo F, Pelosi G, Sonzogni A, Chilosi M, Bonomo G, Spaggiari L. Structural lung damage after chemotherapy fact or fiction? *Lung Cancer*. 2010;67(3):306-10.
 79. Trisolini R, Lazzari Agli L, Tassinari D, Rondelli D, Cancellieri A, Patelli M, Falcone F, Poletti V. Acute lung injury associated with 5-fluorouracil and oxaliplatin combined chemotherapy. *Eur Respir J*. 2001;18(1):243-5.