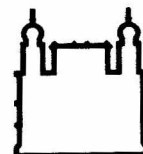




**Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências**



**FIOCRUZ - BAHIA
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz**



**Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública**

Tese de Doutorado

Preditores Prognósticos na Embolia Pulmonar


Mário de Seixas Rocha

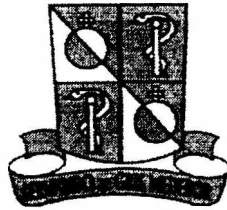
**Salvador
2003**



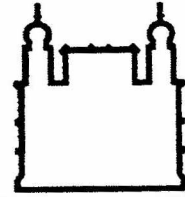
003022

MÁRIO DE SEIXAS ROCHA

 **Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências**



**Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública**



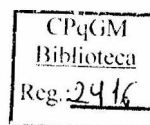
**FIOCRUZ - BAHIA
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz**

Preditores Prognósticos na Embolia Pulmonar

Tese apresentada ao Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação para o Desenvolvimento das Ciências, como pré-requisito obrigatório para obtenção do grau de Doutor em Medicina, da área de concentração em Medicina Interna.

Professor orientador
Carlos Marcilio de Souza

Salvador
2003



Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

Rocha, Mário de Seixas
R672p Preditores prognósticos na embolia pulmonar. [manuscrito]. / Mário
de Seixas Rocha. - 2003.
134 f. : il. ; 31 cm.

Datilografado (fotocópia).

Tese (doutorado em medicina interna) - Fundação para o Desenvolvi-
mento das Ciências, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Fun-
dação Oswaldo Cruz, 2003.

Orientação: Prof. Dr. Carlos Marcilio de Souza.

1. Embolia pulmonar. 2. Cardiologia. 3. Prognóstico. I. Título.

CDU 616.24-005:612.17

116
R672p
116

R672p
116

116

“Surpreender-se é, na realidade, a maior prova de poder de um ser humano. Surpreender os outros é fazer uso de nossos truques já dominados; surpreender a si mesmo é ser um mago diante daquele que nos julgávamos ser.”

Nilton Bonder
Escritor e rabino

DEDICATÓRIA

Para meu pai, Everaldo, por sua eterna busca de justiça e retidão, e Helena, mãe sempre terna e presente em meus momentos difíceis.

Para Marta e Luíza, minhas duas filhas e razão da minha existência.

Pela dedicação e correção na elaboração desse trabalho e
pela afeição que lhe dedico,

Maria Fernanda

esta tese é sua.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- **FDC – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências**
- **EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**
- **FIOCRUZ-Bahia – Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas**

Gonçalo Muniz

- **Pós-Graduação em Medicina Interna**
- **Hospital Português**

Pós-Graduação em Medicina Interna

Corpo Docente

Antonio Souza Andrade	Armênio Costa Guimarães
Bernardo Galvão Castro Filho	Carlos Alfredo Marcilio de Souza
João Lima	Lain Pontes de Carvalho
Lucíola Maria Lopes Crisóstomo	Maria Fernanda Rios Grassi
Míriam Marcilio Rabelo	Mittermayer Galvão Reis
Nelson Fernandes Oliveira	Raymundo Paraná Filho
Sérgio Marcos Arruda	Washington L. C. dos Santos

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Em especial agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Marcilio, que me inculuiu o gosto pela metodologia científica deste 1995, quando pela primeira vez fui seu aluno.

Ao Prof. Rodolfo dos Santos Teixeira, meu paradigma de médico, sempre presente nas horas difíceis com seus conselhos e orientações.

Ao Dr. Luis Cláudio Lemos Correia, jovem e brilhante pesquisador entre outras qualidades, meu reconhecimento pela amizade, disponibilidade e criteriosas ponderações na elaboração final desta tese.

Ao Dr. José Péricles Esteves e demais companheiros e colegas da Unidade Coronariana do Hospital Português que compartilharam comigo a condução de muitos destes pacientes durante o período hospitalar e ambulatorial.

Aos internos Alessandra B. Santos, Celi S. Andrade, Humberto Carrera, Luciana L. Braga, Maria Fernanda Ferreira, Mariana Abreu, Túlia Brasil e Viviane A. Silva, que participaram e contribuíram em diferentes momentos da elaboração deste trabalho.

Aos meus colegas de pós-graduação da Escola de Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pelo convívio estimulante e prazeroso na jornada em direção ao título acadêmico.

Ao Dr. Rogério Porto de Paula, o meu agradecimento pela análise dos exames de cintilografia pulmonar.

Ao Diretores, Médicos e Funcionários do Hospital Português pela convivência em ambiente científico fecundo.

Finalmente, aos pacientes que fizeram parte da coorte, pela confiança e contribuição à ampliação dos conhecimentos no prognóstico da embolia pulmonar.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	XIV
LISTA DE GRÁFICOS	XV
LISTA DOS QUADROS E FIGURAS	XV
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XVI
RESUMO	XVII
SUMMARY	XIX
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
2.1 OBJETIVO GERAL.....	5
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 HISTÓRICO.....	7
3.2 EPIDEMIOLOGIA	10
3.3 FATORES PREDISPOONENTES	11
3.4 HISTÓRIA NATURAL	12
3.5 DIAGNÓSTICO DA EP	14
3.5.1 Avaliação clínica.....	14
3.5.2 D-dímero.....	15
3.5.3 Marcadores de necrose	15
3.5.4 Eletrocardiograma.....	16
3.6 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.....	16
3.6.1 Radiografia de tórax.....	16
3.6.2 Duplex-scan venoso e venografia	17
3.6.3 Ecocardiograma.....	18
3.6.4 Arteriografia pulmonar.....	18
3.6.5 Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão (V/Q).....	19
3.6.6 Tomografia helicoidal.....	20
3.6.7 Angiorressonância magnética.....	21
3.7 PROGNÓSTICO.....	22
3.7.1 Mortalidade e recorrência.....	22
3.7.2 Variáveis potencialmente prognósticas na EP.....	24
3.7.2.1 Variáveis clínicas	24
3.7.2.2 Variáveis laboratoriais e de imagem	25
3.7.2.3 Variáveis relacionadas às terapias utilizadas.....	28
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
4.1 DESENHO DO ESTUDO	31
4.2 POPULAÇÃO.....	31
4.3 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO LOCAL DO ESTUDO	31
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	32
4.5 DA COLETA DE DADOS	33
4.5.1 Identificação.....	33
4.5.2 Fatores de risco	33
4.5.3 Sinais e sintomas.....	34
4.5.4 Exames complementares.....	34
4.5.4.1 Eletrocardiograma	34
4.5.4.2 Radiografia de tórax.....	34
4.5.4.3 Laboratório.....	35
4.5.4.4 Ecocardiograma.....	35
4.5.4.5 Cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão.....	37
4.5.4.6 Tomografia helicoidal	37
4.5.4.7 Arteriografia pulmonar.....	38
4.5.4.8 Angiorressonância magnética.....	38
4.5.4.9 Duplex-scan venoso de membros inferiores.....	39
4.5.5 Tratamento.....	39
4.5.6 Evolução	39

4.6 VARIÁVEIS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS	40
4.6.1 Variáveis potencialmente preditoras	40
4.6.2 Variáveis desfechos	41
4.6.2.1 Morte hospitalar e morte após a alta	41
4.6.2.2 EP recorrente	41
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
4.7.1 Estatística descritiva	41
4.7.2 Estatística inferencial	42
4.7.3 Hipótese	42
4.7.4 Análise univariada	42
4.7.5 Análise de regressão logística	43
4.7.6 Análise multivariada de Cox	44
4.7.7 Tamanho da amostra	45
4.7.8 Aspectos éticos	45
5 RESULTADOS	46
5.1. CENÁRIO HOSPITALAR E DA UCO	47
5.1.1 Amostra em estudo	47
5.1.2 Fatores de risco	48
5.1.3 Sinais e sintomas	51
5.1.4 Exames complementares	52
5.1.5 Estratégia diagnóstica	55
5.1.6 Estratégia terapêutica	56
5.2 MORTALIDADE HOSPITALAR	58
5.2.1 Incidência de morte em relação as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem	58
5.2.2 Preditores independentes de morte no período hospitalar	61
5.3 MORTALIDADE AO LONGO DO SEGUIMENTO	65
5.3.1 Densidade de incidência de morte na EP	67
5.3.2 Análise de sobrevida em relação as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem	69
5.3.3 Preditores independentes de morte no seguimento	69
5.4 RECORRÊNCIA DE EP	72
5.4.1 Análise da sobrevida em relação as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem	72
5.4.2 Preditores independentes de recorrência de EP não-fatal	73
6 DISCUSSÃO	75
6.1 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS	76
6.2 LIMITAÇÕES E QUESTÕES FUTURAS	81
7 CONCLUSÕES.....	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
ANEXO A - TABELAS.....	98
ANEXO B – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	107
ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO.....	111

Lista de tabelas

Tabela 1 - Fatores de risco para tromboembolismo venoso.....	12
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes conforme o período de inclusão no estudo	32
Tabela 3 - Idade dos 200 pacientes com embolia pulmonar	48
Tabela 4 - Fatores de risco e doenças coexistentes	49
Tabela 5 - Sítio dos cânceres em 26 pacientes com embolia pulmonar	49
Tabela 6 - Cardiopatias relacionadas a presença de insuficiência cardíaca em 68 pacientes com embolia pulmonar	50
Tabela 7 - Sinais e sintomas em 200 pacientes com embolia pulmonar	51
Tabela 8 - Utilização de exames complementares em 200 pacientes com embolia pulmonar	53
Tabela 9 - Achados eletrocardiográficos em pacientes com embolia pulmonar.....	53
Tabela 10 - Achados na radiografia de tórax de pacientes com embolia pulmonar.....	54
Tabela 11 - Alterações no ecocardiograma de pacientes com embolia pulmonar	54
Tabela 12 - Achados na cintilografia pulmonar	55
Tabela 13 - Estratégia diagnóstica.....	56
Tabela 14 - Estratégia terapêutica	57
Tabela 15 - Mortalidade entre nove pacientes que fizeram uso de fibrinolíticos	57
Tabela 16 - Período entre a admissão e o óbito hospitalar	58
Tabela 17 - Características clínicas dos pacientes com embolia pulmonar fatal e não-fatal....	99
Tabela 18 - Preditores independentes de mortalidade hospitalar em 200 pacientes com embolia pulmonar.....	100
Tabela 19 - Preditores independentes de mortalidade hospitalar em 134 pacientes diagnostica- dos por métodos de imagem	101
Tabela 20 - Densidade de incidência de morte em pacientes com embolia pulmonar ao longo do acompanhamento de até 73 meses.....	102
Tabela 21 - Probabilidade de sobrevida global ao longo do seguimento de até 73 meses em pacientes com embolia pulmonar.....	103
Tabela 22 - Preditores independentes de mortalidade ao longo do seguimento de até 73 meses em pacientes com embolia pulmonar	104
Tabela 23 - Probabilidade de sobrevida sem embolia pulmonar recorrente não-fatal no seguimento de até 73 meses.....	105
Tabela 24 - Preditores independentes de embolia pulmonar recorrente de até 73 meses	106

Lista de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição quanto ao ano de inclusão dos 200 pacientes, no período de janeiro de 1997 a fevereiro de 2002	47
Gráfico 2 - Prevalência cumulativa de fatores de risco de 200 pacientes.....	50
Gráfico 3 - Prevalência cumulativa de sinais e sintomas observados nos pacientes com embolia pulmonar.....	52
Gráfico 4 - Incidência de morte e perda de seguimento ao longo do estudo.	65
Gráfico 5 - Sobrevida ao longo do seguimento de 73 meses	66
Gráfico 6 - Sobrevida livre de recorrência de embolia pulmonar	72

Lista dos quadros e figuras

Figura 1 - Ilustração do manuscrito descrevendo o primeiro caso de trombose venosa	8
Figura 2 - Tratado de cirurgia de Richard Wiseman em 1676.....	9
Figura 3 - Potenciais preditores prognósticos de mortalidade hospitalar em 200 pacientes com embolia pulmonar.....	59
Figura 4 - Preditores independentes de mortalidade hospitalar em 200 pacientes com diagnóstico de embolia pulmonar	62
Figura 5 - Preditores independentes de mortalidade hospitalar em 134 pacientes com diagnóstico de embolia pulmonar estabelecido por métodos de imagem (tomografia, arteriografia e cintilografia pulmonar)	64
Figura 6 - Potenciais preditores prognósticos de mortalidade em até 73 meses.....	68
Figura 7 - Preditores independentes de mortalidade ao longo do seguimento de até 73 meses em pacientes com embolia pulmonar	71
Figura 8 - Preditores independentes de embolia pulmonar recorrente no seguimento de até 73 meses.....	74

Lista de siglas e abreviaturas

AVC	- Acidente vascular cerebral
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
EBMSP	- Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ECG	- Eletrocardiograma
ECO	- Ecocardiograma
ELISA	- Enzyme Linked-Immunesorbent Assay
EP	- Embolia pulmonar
ETE	- Ecocardiograma transesofágico
ETT	- Ecocardiograma transtorácico
HNF	- Heparina não-fracionada
HPBM	- Heparina de baixo peso molecular
HR	- Hazard ratio
IC95%	- Intervalo de confiança 95%
ICC	- Insuficiência cardíaca crônica
IRMI	- Impossibilidade de realização de métodos de imagem
OR	- Odds ratio
RR	- Risco relativo
Rx	- Radiografia de tórax
SUS	- Sistema Único de Saúde
TEV	- Tromboembolismo venoso
TnI	- Troponina I
TVP	- Trombose venosa profunda
VD	- Ventrículo direito
VE	- Ventrículo esquerdo
V/Q	- Ventilação/perfusão
UCO	- Unidade Coronariana

RESUMO

Fundamento: a embolia pulmonar é uma doença potencialmente fatal. No entanto, informações sobre os preditores de morte e recorrência de tromboembolismo são escassas. **Objetivo:** identificar preditores prognósticos a curto e longo prazos em pacientes com embolia pulmonar, baseado nas informações da história clínica, nos achados de exame físico, alterações eletrocardiográficas, radiológicas, laboratoriais e nas terapêuticas utilizadas. **Desenho:** estudo de coorte. **Casística e Métodos:** entre 1997 e 2003, duzentos pacientes com embolia pulmonar foram prospectivamente acompanhados, com diagnóstico comprovado pela tomografia helicoidal, cintilografia ou arteriografia pulmonar. Excepcionalmente, foram incluídos pacientes com elevada suspeita clínica, mas com impossibilidade de realização de métodos de imagem devido a instabilidade hemodinâmica e ventilatória. Foram registradas as condições clínicas relacionadas à morte, bem como recorrências de embolia pulmonar ao longo do seguimento médio de 21 meses (faixa de 12 a 73 meses). **Resultados:** quarenta e cinco pacientes (22,5%) morreram durante o período hospitalar. Os preditores independentes de mortalidade, neste período, foram: neoplasia (OR=5,1; IC95%=1,7-15,1) insuficiência cardíaca (OR=3,4; IC95%=1,4-8,3), cianose (OR=3,6; IC95%=1,2-13,4), impossibilidade de realização de métodos de imagem (OR=9,5; IC95%=3,5-25,6), utilização de fibrinolíticos (OR=8,8; IC95%=1,5-53,4) e dor torácica (OR=0,3; IC95%=0,1-0,7). Cento e oito pacientes com embolia pulmonar (56,8%) morreram durante o seguimento. As condições associadas foram: neoplasia (HR=2,5; IC95%=1,5-4,0), insuficiência cardíaca (HR=1,8; IC95%=1,2-2,7), cianose (HR=2,2; IC95%=1,3-3,6) e impossibilidade de realização de métodos de imagem (HR=2,6; IC95%=1,6-4,2). A presença de dor torácica esteve associada com melhor sobrevida (HR=0,5; IC95%=0,4-0,8). A embolia pulmonar recorrente não-fatal ocorreu em 13 pacientes (8,8%). As condições associadas foram: hipotensão (HR=8,1; IC95%=1,7-38,7), cianose (HR=7,4; IC95%=1,6-33,0), idade > 70 anos (HR=3,8; IC95%=1,1-13,0) e intervalo sintoma-UCO menor ou igual a 24 horas (HR=0,1; IC95%=0,0-0,5). **Conclusões:** foi possível identificar vários preditores prognósticos, tais como cianose, insuficiência cardíaca, neoplasia e impossibilidade de realização de métodos de imagem, que estiveram associados a uma evolução desfavorável a curto e longo prazos. A presença de dor torácica esteve associada a uma maior sobrevivência.

Palavras-chave: embolia pulmonar, tromboembolismo, preditores, prognóstico.

SUMMARY

Background. Pulmonary embolism is a potentially fatal disorder. However, data about predictors of death and thromboembolism recurrence are scarce. **Purpose.** To identify the predictors of prognosis during a short and long term periods in patients with the diagnosis of pulmonary embolism based on the medical history, the clinical and physical findings, the electrocardiographic, imaging and laboratory studies abnormalities, and the treatment received. **Design.** Cohort study. **Methods.** Between 1997 and 2003, two hundred consecutive patients with pulmonary embolism documented by spiral computed tomography, nuclear imaging or pulmonary angiography, were prospectively followed. Patients with high clinical suspicion and impossibility to undergo an imaging procedure due to hemodynamic and ventilatory instability were exceptionally included in this study. All clinical conditions related to death and pulmonary embolism recurrence were registered along a mean follow up period of 21 months (12 to 73 months). **Results.** Forty-five (22.5%) patients died during hospital stay. The independent predictors of mortality in this period were: malignancy (OR=5.1; IC95%=1.7-15.1), heart failure (OR=3.4; IC95%=1.4-8.3), cyanosis (OR=3.6; IC95%=1.2-13.4), impossibility to undergo an imaging procedure (OR=9.5; IC95%=3.5-25.6), treatment with a fibrinolytic agent (OR=8.8; IC95%=1.5-53.4), and chest pain (OR=0.3 IC95%=0.1-0.7). A hundred and eight patients (56.8%) with pulmonary embolism died during follow up period. The conditions associated with death in the follow up period were: malignancy (HR=2.5; IC95%=1.5-4.0), heart failure (HR=1.8; IC95%=1.2-2.7), cyanosis (HR=2.2; IC95%=1.3-3.6), and impossibility to undergo an imaging procedure (HR=2.6; IC95%=1.6-4.2). The presence of chest pain was associated with a longer life span (HR=0.5; IC95%=0.4-0.8). Thirteen patients (8.8%) had recurrence of non-fatal pulmonary embolism. The conditions associated were hypotension (HR=8.1; IC95%=1.7-38.7), cyanosis (HR=7.4; IC95%=1.6-33.0), age over 70 (HR=3.8; IC95%=1.1-13.0) and time symptom-ICU lower or equal to 24 hours (HR=0.1; IC95%=0.0-0.5). **Conclusions.** It was possible to identify many predictors of

prognosis, such as cyanosis, heart failure, malignancy, and impossibility to undergo an imaging procedure, which were associated with an unfavorable clinical outcome in short and long term periods. The presence of chest pain was associated with a longer survival.

Key words: pulmonary embolism, thromboembolism, predictors, prognosis

1 INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma condição que freqüentemente se manifesta como trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP). A complicação mais temida da TVP é a EP. Ela é constantemente subestimada pelos médicos, e os sinais e sintomas são inespecíficos¹. O espectro da doença varia de achados de exame a embolias pulmonares maciças com mortalidade elevada.

A EP é uma doença potencialmente fatal, com alta taxa de mortalidade^{2,4}. Estima-se que nos Estados Unidos 60.000 pessoas morrem desta condição a cada ano³. Nos pacientes sem tratamento, a mortalidade hospitalar é de 30%, enquanto naqueles diagnosticados e tratados adequadamente, observa-se redução da mortalidade para 8%^{5,6}.

Estudos de necropsia indicam que a EP pode ser a causa de 9 a 21% das mortes em indivíduos hospitalizados por diversos motivos^{7, 8}. No Rio de Janeiro, Porto Alegre e Botucatu, o tromboembolismo pulmonar foi detectado em 2,9%, 4%, e 17% das necropsias realizadas em hospitais universitários⁹⁻¹¹, respectivamente. Os sobreviventes do TEV podem evoluir com EP recorrente em 2 a 30% dos casos^{12, 13}.

A sobrevida dos pacientes com EP varia amplamente entre os diversos estudos^{14, 15}, pacientes instáveis do ponto de vista hemodinâmico podem apresentar mortalidade maior que 50%¹⁴, a despeito da incorporação de novos métodos diagnósticos e terapêuticos. Muitas destas variações podem ser atribuídas a diferenças na intensidade da doença e a particularidades nas estratégias diagnósticas e terapêuticas. A identificação precoce dos pacientes sob risco de morte ou recorrência de EP poderá ser útil, na definição dos níveis de monitorização requerida, já que muitos deles são candidatos à reanimação cardiorrespiratória, suporte inotrópico, ventilação mecânica e a utilização de terapia mais agressiva, como o uso fibrinolíticos.

A maioria dos estudos com preditores em pacientes com EP utilizou testes univariados. Esta análise não contempla as muitas interações entre diversos fatores. A utilização de modelos multivariados permite que seja avaliado o papel independente de cada variável e o seu peso em relação às demais, fazendo uma melhor estimativa da probabilidade de morte e de eventos clínicos recorrentes.

Neste estudo, avaliamos a importância de vários parâmetros clínicos, laboratoriais, de imagem e terapias utilizadas, como preditores de eventos (mortalidade e recorrência) em um número expressivo de pacientes com diagnóstico de EP, utilizando modelos multivariados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar características que possibilitem a estratificação prognóstica de pacientes com EP.

2.2 Objetivos Específicos

1 – Determinar a probabilidade de sobrevida hospitalar e no seguimento de até 73 meses em uma coorte de pacientes com o diagnóstico de EP, segundo os seguintes fatores potencialmente prognósticos: dados demográficos, fatores de risco para embolia, sinais, sintomas, alterações eletrocardiográficas, informações de exames de imagem, achados laboratoriais e fatores relacionados às terapêuticas utilizadas.

2 – Determinar a probabilidade de recorrência de EP sintomática não-fatal em período de até 73 meses e de que fatores podem predizer o risco de eventos recorrentes a longo prazo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

O intuito da revisão é detalhar o conhecimento corrente sobre os fatores prognósticos em pacientes com EP. Esta revisão abrangeu parâmetros demográficos (idade, gênero), fatores de risco tradicionais (câncer, insuficiência cardíaca, gestação, reposição hormonal e confinamento no leito por mais de 72h), procedimentos prévios (cirurgia abdominal/pélvica, fraturas de bacia e membros inferiores), antecedente e trombose venosa profunda (TVP) atual, e características referentes à fase aguda da doença como sintomas, sinais, alterações eletrocardiográficas, achados laboratoriais e parâmetros mais sofisticados, como características de exames de imagem e fatores relacionados à terapêutica.

O acesso ao sistema do MEDLINE serviu como fonte primária das informações. Uma estratégia de seleção de termos contidos no dicionário do sistema, o Medical Subject Headings ou MeSH foi executada. A etapa seguinte foi a combinação dos termos com o uso dos operadores lógicos *OR* e *AND* e *AND NOT*. Sinônimos e termos relacionados foram também incluídos, com objetivo de ampliar a busca. O sistema LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) foi também consultado com o objetivo de incluir a literatura nacional.

3.1 Histórico

Apesar do TEV ser freqüente, é surpreendente a constatação de que nenhum caso tenha sido reportado ao longo da antiguidade. Extensas pesquisas realizadas por Hull¹⁶, Anning¹⁷, Popkin¹⁸, Dexter¹⁹ apud Mannucci, P. e Poller, L.²⁰ identificaram esta entidade em escritos de Hipócrates, Galeno, Célio Aureliano e outros. A TVP não é, como muitas outras doenças, mencionada na Bíblia. Nenhum quadro compatível com TVP foi encontrado em peças artísticas originárias do Egito, Grécia, Roma, Pérsia ou América do Sul²⁰. De acordo com Dexter & Folch-Pi, o primeiro e bem-documentado caso de TVP aparece em um

manuscrito ilustrado escrito no século XIII, atualmente preservado pela Biblioteca Nacional de Paris (Fig 1). Nele, descreve-se o caso de um homem jovem da Normandia, chamado de Raoul, que desenvolveu edema unilateral no tornozelo direito¹⁹.



Figura 1. Ilustra o manuscrito descrevendo o primeiro caso de trombose venosa. Biblioteca Nacional da França, Paris.

A primeira descrição detalhada foi realizada na Inglaterra por Richard Wiseman, em 1676, médico do rei Charles II. Ele escreveu sobre a esposa de um farmacêutico, que após um parto, desenvolveu edema e dor na perna direita, do joelho à coxa, sem inflamação ou descoloração da pele²¹ apud²⁰. Esta descrição foi notável por estabelecer o conceito de propagação proximal, e sugerir que o trombo era consequência de alterações sanguíneas.

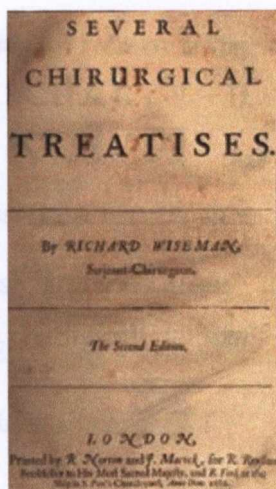


Figura 2. Ilustra o tratado de cirurgia de Richard Wiseman em 1676.

A descrição moderna da doença tromboembólica é atribuída ao patologista alemão Rudolf Virchow, que na segunda metade do século XIX, descreveu suas observações²² apud²⁰ em casos fatais de trombose pós-parto. Ele apresentou a sua famosa tríade de fatores que são considerados essenciais na patogênese da trombose venosa: lesão na veia, lentificação do fluxo sanguíneo e mudanças no sangue com tendência a formar coágulos (hipercoagulabilidade).

Virchow também estabeleceu a relação causal entre a trombose e o que ele descreveu como “embolie”: “O trombo está sob crescimento constante e torna-se gradualmente mais extenso. Este crescimento é uma real ameaça; parte do trombo pode romper-se e seguir pela corrente circulatória até as artérias pulmonares, ocluindo a artéria principal e causando asfixia”.

A possibilidade de lesão vascular e mudanças na corrente circulatória causarem trombose venosa era mais ou menos evidente, mas modificações na habilidade do sangue coagular-se também era importante, o que foi esclarecido em 1965, quando Norwegian

Egeberg descreveu a ocorrência de uma trombose venosa familiar causada pela deficiência de antitrombina III²³.

Em 1916, McLean²⁴ descobriu a heparina enquanto estudava preparados hepáticos. Foram necessários vários anos até que novas formulações menos tóxicas fossem desenvolvidas para uso clínico. Estas preparações tornaram-se possíveis quando Erik Jorpes (1935)²⁵ descreveu a natureza química da heparina.

Com o sucesso da heparina, a necessidade de uma alternativa terapêutica que pudesse ser administrada por via oral tornou-se evidente. Em 1940, foi isolado e cristalizado o primeiro dos anticoagulantes orais²⁶, seu uso em combinação com a heparina foi um marco no tratamento da EP.

3.2 Epidemiologia

Vários estudos abordam a EP. Entretanto, sempre observou-se dificuldades em identificar todos os casos que ocorrem em uma área geográfica bem definida. Os esforços, por este motivo, passaram a ser direcionados para estudos de base populacional, de modo a avaliar a epidemiologia da embolia pulmonar na comunidade, incluindo a sua incidência, sobrevida, fatores de risco, recorrência e complicações.

A taxa estimada de EP em estudos de base populacional varia amplamente, estando em torno de 5 por 10.000 pessoas/ano em populações no mundo ocidental³.

No importante estudo de Olmsted County, utilizando dados do Rochester Epidemiology Project, foi realizado uma revisão dos prontuários médicos dos pacientes que residiam no condado, que tiveram diagnóstico de TVP ou EP durante 25 anos (1966-1990). Os casos foram classificados em TEV possível, provável ou confirmado, dependendo do nível objetivo de comprovação diagnóstica. No período de acompanhamento, 2.218 pessoas tiveram

achados de TEV: 938 (42%) TVP, 969 (44%) EP, 3 (0,1%) hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e 308 (14%) coexistência de EP associado a TVP. A incidência foi 11,7 por 10.000 pessoas/ano²⁷. A incidência de TEV aumentou com a idade em homens e mulheres²⁷, sendo maior nas mulheres (13 por 10.000 pessoas/ano) quando comparado aos homens (10 por 10.000 pessoas/ano). Estes dados confirmam que o TEV é um importante problema de saúde pública.

Vários estudos, como o de Kniffen et al., realizado no período de 1986 a 1989, entre indivíduos com idade superior a 65 anos²⁸, o de Cushman et al., que combinou dados de duas coortes prospectivas em pessoas com idade > 45 anos²⁹, e o de Hanson, em Goteborg, Suíça, numa amostra de homens nascidos em 1913, encontraram uma incidência de EP variando entre 7,1 a 11,7 casos por 10.000 pessoas/ano.

Em outro estudo realizado em Brest, no Oeste da França, abrangendo população de 342 mil pessoas, a incidência foi de 12 por 10.000 pessoas/ano³⁰. A incidência aumentou com a idade, em ambos os gêneros. Para os indivíduos com mais de 75 anos, a incidência foi 10 por 10.000 pessoas/ano. O TEV ocorreu no domicílio em 63% da população. Destes, 16% tinham sido hospitalizados dentro dos últimos três meses.

Em nosso meio, Silva³¹ encontrou uma prevalência de 15,8 por 10.000 pacientes, usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) no Estado de Minas Gerais, utilizando dados de alta hospitalar e atestados de óbito.

3.3 Fatores Predisponentes

O TEV é uma condição multifatorial com interação de fatores hereditários e adquiridos. Os principais fatores de risco, primários e secundários, estão na tabela 1³². A presença ou ausência de fatores de risco para o TEV é essencial para a determinação da

probabilidade de EP. Sabe-se que o risco aumenta com o número de fatores presentes. Contudo, a EP pode ocorrer mesmo na ausência destes fatores³³.

Tabela 1 - Fatores de risco para tromboembolismo venoso.

Primário	Secundário	
Deficiência de antitrombina III	Trauma / fraturas	Cirurgia
Disfibrinogenemia congênita	Acidente vascular cerebral	Confinamento no leito
Fator V de Leiden	Idade avançada	Câncer
Deficiência de plasminogênio	Cateter venoso central	Insuficiência cardíaca
Inibidor ativador do plaminogênio	Insuficiência venosa crônica	Viagens prolongadas
Deficiência de proteína C	Tabagismo	Anticoncepcionais
Deficiência de proteína S	Gravidez e puerpério	Reposição hormonal
Hiperhomocisteinemia	Doença de Crohn	Próteses cardiovasculares
Mutação do gene da protombina	Síndrome nefrótica	Anticoagulante lúpico
Anticorpos anti-cardiolipina	Hiperviscosidade sanguínea	Hipertensão

(Adaptado da Ref. ³⁴).

3.4 História Natural

No século XIX, Virchow identificou uma tríade de fatores que levariam à trombose venosa: lesão endotelial, alterações da coagulação e estase venosa. Como consequência, a trombose pode surgir em veias superficiais das pernas, veias profundas das panturrilhas e em veias mais proximais, como a poplítea, femoral superficial, femoral comum e ilíacas. As trombooses de veias superficiais são habitualmente benignas e autolimitadas, exceção quando progredem para o sistema profundo, podendo provocar episódios embólicos³⁵.

A trombose restrita à panturrilha é assintomática, mas pode estender-se e tornando-se perigosa. Mesmo quando progride, se o sistema superficial for normal, a trombose acarreta pouco ou nenhuma obstrução ao retorno venoso, a despeito do envolvimento do sistema profundo. Nestas circunstâncias, 50% dos pacientes com trombose são assintomáticos e não apresentam alterações no exame físico^{36, 37}. Um fator importante no desenvolvimento dos sintomas é a capacidade do paciente de tolerar a trombose. Trombose de tamanho moderado

pode não produzir sintomas em indivíduos saudáveis, mas pode produzir sintomas severos ou morte na presença de doença cardiopulmonar³⁸⁻⁴⁰.

Os sintomas são decorrência da extensão da trombose, da presença de vasos colaterais, da obstrução venosa, da inflamação ou da embolização para a circulação pulmonar. Habitualmente 90%, dos trombos surgem no sistema venoso profundo de membros inferiores, contudo, podem também originar-se nos membros superiores, câmaras cardíacas direitas, veias pélvicas ou renais.

Em nosso meio, a miocardite crônica chagásica, é reconhecida como uma importante causa de EP^{41, 42}, e diferentemente dos não-chagásicos, presume-se que a maioria desses episódios de EP seja originada do coração, e não de trombose venosa dos membros inferiores⁴³.

Durante o seu crescimento, o trombo pode romper e migrar para os pulmões. Quando impacta na bifurcação da artéria pulmonar principal ou em ramos lobares, causa comprometimento hemodinâmico. Trombos menores podem alcançar pontos mais distais, ocluindo vasos pequenos. A maioria das embolias é múltipla, com envolvimento mais freqüente dos lobos inferiores dos pulmões.

A lise completa de um trombo de veias proximais é algo incomum. Mesmo em pacientes tratados com anticoagulantes, ocorre em menos de 10% dos casos⁴⁴. Já nos trombos restritos às panturrilhas, é freqüente a lise completa⁴⁴.

Após o episódio de EP a recuperação pode ocorrer de modo espontâneo ou induzido pelo tratamento, a dissolução dos coágulos nas artérias pulmonares habitualmente ocorre em menos de 30 dias, através de um processo de lise e recanalização⁴⁵. A utilização de heparina e estreptoquinase acelera este processo⁴⁶. Outra opção terapêutica é a utilização de

filtro de veia cava, que reduz a recorrência de novos episódios de EP⁴⁷. A abordagem cirúrgica durante fase aguda da EP é reservada para casos mais graves, com instabilidade hemodinâmica, não responsivas às medidas clínicas habituais⁴⁸.

Se após três meses não ocorrer resolução da EP, o quadro será considerado crônico. Este grupo deve representar 10% do número total de casos. Nesta situação, o trombo se organiza, assumindo características diferentes, e passando a aderir à parede vascular. Estes trombos funcionam como obstáculos à passagem do sangue, caracterizando a cronificação do processo tromboembólico, chamado de EP crônica, como foi referenciado por Jatene⁴⁹. Esta situação pode acarretar hipertensão pulmonar e evoluir com manifestações de “cor pulmonale” crônico. Nestes pacientes, os tratamentos clínicos são de pouca valia, e a terapêutica cirúrgica é uma opção⁵⁰.

3.5 Diagnóstico da EP

3.5.1 Avaliação clínica

A avaliação da probabilidade de EP é importante na seleção da estratégia diagnóstica correta e na interpretação dos seus resultados. Contudo, a maioria dos sinais e sintomas é inespecífica, porque o aparelho respiratório apresenta reduzidas formas de manifestação clínica e é um sítio freqüente de muitas doenças.

Numerosos estudos sobre EP, baseados em dados clínicos e imagens, têm sido publicados. Em grandes estudos, como PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis)¹ e o PISA-PED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis)⁵¹, dispnéia, taquipnéia ou dor pleurítica, foram encontrados em mais de 97% dos pacientes com EP. Muitos desses sintomas podem ocorrer com freqüências próximas entre os pacientes em que a EP foi excluída.

Miniati et al.⁵² descreveu que estes três sintomas, dispnéia súbita, dor pleurítica e síncope, eram indicativos da presença de EP, particularmente quando combinados com achados específicos no ECG e Rx de tórax. Os sinais não são mais específicos do que os sintomas. Desde que quando ambos, sinais e sintomas são inespecíficos, a suspeita clínica só pode ser utilizada como indicador de futuros exames.

3.5.2 D-dímero

Há mais de três décadas, com a descoberta que os produtos de degradação da fibrina são liberados na corrente circulatória em situações de EP, sempre existiu a esperança do aparecimento de um teste simples que viesse a confirmar ou excluir o diagnóstico⁵³. A fibrina é degradada pela plasmina, formando uma classe de produtos denominados de d-dímeros. Eles estão elevados no TEV, bem como em inúmeras outras condições, como na insuficiência renal, trauma, infarto agudo do miocárdio, gravidez, pneumonia ou neoplasias, e são detectados por ensaios de ELISA ou por técnicas de aglutinação. Os valores do d-dímeros aumentam com a idade. A especificidade do teste é muito baixa, mas o valor preditivo negativo é descrito em muitos estudos como sendo maior que 90%, portanto útil para excluir EP⁵⁴. Os estudos utilizando diferentes ensaios de d-dímeros por aglutinação com látex encontraram sensibilidade e especificidade na faixa entre 70-90%. Ensaios com ELISA apresentam melhor desempenho⁵⁵. com alta sensibilidade (90-100%), mas com baixa especificidade (30-40%). A especificidade é particularmente baixa em pacientes idosos, pois neles é encontrada uma variedade muito grande de condições que cursam com fibrinólise e tendem a alterar as concentração dos d-dímeros no sangue.

3.5.3 Marcadores de necrose

Como resultado da obstrução arterial pulmonar e da elevada resistência vascular pulmonar, a pós-carga do ventrículo direito aumenta, a tensão na parede ventricular alcança

níveis que levam à dilatação e hipocinesia do ventrículo direito^{14, 56}. Tanto a dilatação quanto a hipocinesia podem levar a isquemia. Em estudo realizado em 1992, envolvendo 52 pacientes com EP, quatro pacientes (7,7%) cursaram com padrão de elevação e queda dos níveis de creatinoquinase (fração MB) e achados ecocardiográficos compatíveis com infarto do ventrículo direito⁵⁷. Estima-se que, com a utilização de marcadores mais sensíveis, como as troponinas T e I, um terço dos pacientes apresenta níveis de marcadores bioquímicos elevados, durante o episódio de EP⁵⁸.

3.5.4 Eletrocardiograma

A taquicardia é o achado mais freqüente e inespecífico do eletrocardiograma na EP. As arritmias não são freqüentes, mas algumas vezes a taquicardia supraventricular e a fibrilação atrial estão presentes. O achado eletrocardiográfico específico mais comum é a inversão da onda T em derivações precordiais, especialmente em V₁ a V₄⁵⁹. Isto reflete, provavelmente, isquemia ínfero-posterior devido a compressão da artéria coronária direita pelo ventrículo direito dilatado. O desenvolvimento de um novo bloqueio de ramo direito e o padrão com onda S na derivação DI, onda Q na derivação DIII e inversão da onda T em DIII (S1Q3T3), foram considerados altamente preditivos de EP, mas estas observações não têm sido validadas em estudos recentes. No estudo PIOPED menos de 5% dos pacientes apresentaram onda P “pulmonale”, desvio do eixo para direita, e bloqueio de ramo direito¹. A principal importância do ECG é no diagnóstico diferencial com síndrome coronariana aguda e pericardite.

3.6 Diagnóstico por Imagem

3.6.1 Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é realizada freqüentemente em pacientes com EP, e em muitos os achados são anormais. No estudo PIOPED, 92% dos pacientes com EP tiveram

achados anormais⁶⁰. A maioria destas alterações foi atelectasias e consolidações pulmonares, ou ambas, o que ocorreu em 69% dos pacientes. Oligoemia, abaulamento da artéria pulmonar, opacidades de base pleural e elevação diafragmática foram encontradas como preditores pobres de EP^{61, 62}. O valor principal da radiografia de tórax é excluir condições, como pneumotórax, pneumonia, fratura de costelas e para ajudar na interpretação de outros estudos diagnósticos por imagem, como a cintilografias.

3.6.2 Duplex-scan venoso e venografia

O diagnóstico do TEV pode ser dividido em diagnóstico de TVP e o diagnóstico de EP, sendo o tratamento o mesmo, na maioria dos casos. A demonstração de TVP freqüentemente facilita o diagnóstico de EP.

O duplex de membros inferiores é amplamente utilizado para avaliar a presença de TVP. Em uma revisão realizada por Kearon et al⁶³ ficou demonstrado uma sensibilidade de 95% e especificidade de 96%, no diagnóstico de TVP, em veias centrais e poplíteas. Muitos estudos têm demonstrado que a sensibilidade da ultra-sonografia vascular para o diagnóstico isolado de trombose isolada de panturrilha é mais baixa, aproximadamente 75%. Mas a trombose de panturrilha sem envolvimento mais proximal é incomum, e raramente está associada à EP⁶³. A venografia de membros inferiores, considerada “padrão-ouro” da TVP, teve a sua utilização progressivamente diminuída com o advento da ultra-sonografia vascular, método acurado e não-invasivo. Na venografia, existe a necessidade de acesso venoso em membros inferiores e utilização de contraste radiológico. Uma indicação atual é para pacientes com história prévia de TVP, onde a ultra-sonografia vascular tem dificuldade de demonstrar a compressibilidade venosa, condição importante para o diagnóstico ultra-sonográfico⁶⁴.

3.6.3 Ecocardiograma

Vários estudos demonstram a utilidade diagnóstica da ecocardiografia na avaliação de paciente com suspeita de EP. Contudo, vários estudos mostraram⁶⁵⁻⁶⁷ que o ecocardiograma transtorácico tem uma sensibilidade baixa, na faixa de 51% a 67%. A especificidade da ecocardiografia para EP varia entre 87% a 94%. Assim, o ecocardiograma transtorácico traz pouca informação diagnóstica, porém é capaz de detectar o comprometimento ventricular direito, reconhecido preditor de mau prognóstico. O ecocardiograma transesofágico também tem-se mostrado útil em pacientes instáveis, pela possibilidade de visualização de trombos no tronco e ramos principais da artéria pulmonar.

3.6.4 Arteriografia pulmonar

A arteriografia é considerada o exame mais específico para EP. O procedimento é de custo elevado, invasivo e associado a complicações que podem ser até mesmo fatais. Frequentemente é utilizada em pacientes com cintilografia pulmonar não-conclusiva. Ela permite, além da visualização do sistema venoso, a obtenção de dados hemodinâmicos. As taxas de complicação são menores com novos contrastes de baixa osmolaridade⁶⁸. Cuidados devem ser tomados principalmente em pacientes com hipertensão pulmonar e sobrecarga ventricular direita⁶⁹.

Dois são os critérios aceitos para o diagnóstico de EP: defeito de enchimento intraluminal ou uma obstrução completa do vaso pelo êmbolo⁶⁹.

A arteriografia foi considerada, por muitos anos o “padrão ouro” para o diagnóstico de EP, a despeito da importante variabilidade de interpretação interobservador, especialmente quando envolve vasos subsegmentares. As dificuldades de interpretação são devidas ao fluxo baixo em combinação com a tortuosidade dos vasos.

Um arteriograma com achado isolado de embolia subsegmentar resulta em baixo grau de concordância interobservador. No estudo PIOPED¹, foi de 66%, com a prevalência de 5,6% de embolia subsegmentar, e no estudo de Nilsson et al.⁷⁰, 63% de concordância e 11,7% de prevalência.

3.6.5 Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão (V/Q)

A cintilografia pulmonar tem sido utilizada desde a década de 60 para o diagnóstico de EP. É um exame não-invasivo, que foi extensamente estudado em vários estudos clínicos. A necessidade de uma maior especificidade fez com que a fase ventilatória fosse introduzida em 1970, baseando-se na expectativa, pelo menos teórica, de que as regiões do pulmão excluídas de perfusão manteriam uma ventilação normal, fornecendo assim um padrão discordante de ventilação e perfusão⁷¹. Durante os anos que se seguiram ocorreu uma expansão da atividade diagnóstica, com pouco suporte científico, que demonstrasse defeitos de perfusão ventilados. Posteriormente, começou a se questionar a capacidade diagnóstica do método. Nos esforços de responder a esta questão, o importante estudo PIOPED, prospectivo e multicêntrico, foi realizado nos Estados Unidos¹. O PIOPED determinou a sensibilidade e a especificidade da cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão para o diagnóstico de EP.

Posteriormente, outros estudos foram realizados, visando esclarecer o valor diagnóstico da cintilografia^{72, 73}, concluindo-se que o método está associado a um considerável número de resultados inconclusivos. Contudo, um estudo perfusional normal, virtualmente exclui o diagnóstico de EP (valor preditivo negativo de 98%).

A inabilidade da cintilografia pulmonar em fornecer um diagnóstico definitivo, associada à relutância dos médicos em indicar a arteriografia pulmonar, leva freqüentemente ao tratamento pacientes sem diagnóstico confirmado de EP^{74, 75}.

A cintilografia pulmonar consiste em dois componentes: imagens de perfusão e imagens de ventilação. Seis a oito incidências são obtidas. A interpretação das imagens de perfusão é baseada na impactação das partículas radioativas (tamanho de 15-40 μ m). Macroagregados de albumina (MAA) marcados pelo tecnécio são injetados intravenosamente, com o paciente em posição supina. A ventilação pode ser realizada com uma variedade de agentes, incluindo 81m-cripton, aerossol de DTPA, 133-xenônio e partículas de carbono marcado com tecnécio.

3.6.6 Tomografia helicoidal

A primeira descrição do seu uso em TEV foi em 1992⁷⁶. Neste estudo, em um grupo inicial de pacientes, observou-se sensibilidade e especificidade de 100% e 96%, respectivamente. Muitos estudos foram realizados a seguir com o objetivo de estabelecer a efetividade deste método em detectar a embolia pulmonar. Os dados disponíveis na atualidade mostram uma sensibilidade entre 53% e 100%, com especificidade entre 81% e 100%⁷⁷.

Para estudar as evidências disponíveis no sistema do MEDLINE, sobre o uso da tomografia helicoidal, no diagnóstico de embolia pulmonar, foi realizada uma revisão sistemática⁷⁸, envolvendo 11 estudos. Os autores concluíram que a tomografia helicoidal ainda não estava adequadamente avaliada e que apenas 5 dos 11 estudos preenchiam critérios, considerados básicos para avaliação de testes diagnósticos. Assim, foi questionado o uso do método por não estar adequadamente validado.

Rathbun et al.⁷⁷, revisando 15 estudos prospectivos publicados em inglês, chegaram a conclusões semelhantes. Harvey et al. chegaram a conclusões similares após analisarem 11 estudos utilizando curva ROC (receiver operating characteristics) e arteriografia pulmonar como “padrão ouro”. Observou-se então sensibilidade de 89% a 91%, para embolias grandes ou segmentares, e 68%, quando se incluíam as embolias subsegmentares.

O risco de não administrar anticoagulantes em pacientes com suspeita de EP, sem sinais ou sintomas de TVP e com tomografia helicoidal negativa, foi avaliado em alguns estudos e mostrou-se cerca de 1% em relação ao desenvolvimento de um novo episódio de TEV⁷⁹.

A despeito de evidências positivas, a acurácia diagnóstica da tomografia helicoidal para EP ainda necessita de validação. No entanto, permanece sendo amplamente utilizada em muitos centros no mundo.

3.6.7 Angiorressonância magnética

As técnicas de ressonância magnética convencional são inadequadas para distinguir vasos pulmonares segmentares e subsegmentares, devido a composição particular dos tecidos. Novas técnicas permitem avaliação das artérias pulmonares. As principais vantagens da ressonância em relação à tomografia helicoidal e arteriografia pulmonar é que os contrastes utilizados são de baixa osmolaridade, resultando em poucos efeitos adversos, sem utilizar radiação ionizante. Embora estas novas técnicas de ressonância sejam mostradas como promissoras e acuradas, os estudos publicados mostram uma ampla faixa de sensibilidade e especificidade com diferentes técnicas e experiências dos radiologistas.

Reittner et al.⁸⁰ compararam angiorressonância magnética com tomografia helicoidal para detecção de pequenas embolias em modelo experimental. A sensibilidade média e o seu intervalo de confiança (95%) para angiorressonância e tomografia foram, respectivamente, 82% (75-88%) e 76 (68-82%).

Em outro estudo, Oudkerk et al.⁸¹ avaliaram 118 pacientes que realizaram arteriografia pulmonar como “padrão ouro” e encontraram sensibilidade da ressonância para EP subsegmentares isoladas, segmentares, centrais ou lobares de 40%, 84% e 100%, respectivamente. Contudo, todos os subgrupos, tinham pequeno número de pacientes.

A variabilidade interobservador permanece ainda alta^{82, 83}. Como na tomografia helicoidal, na angiorressonância as embolias proximais são mais facilmente identificadas que as distais. A especificidade parece ser alta, mas a resolução não é muito boa. Exige do paciente um longo período de apnéia, tornando difícil a sua utilização em pacientes mais graves. A monitorização dos pacientes instáveis é também mais difícil, tendo como vantagem a não utilização de contrastes nefrotóxicos e alternativa aos pacientes que recusam a realização da arteriografia pulmonar.

3.7 Prognóstico

3.7.1 Mortalidade e recorrência

Dos 600 mil novos casos de EP que ocorrem nos Estados Unidos a cada ano, resultam em 11% de mortalidade na primeira hora, com a grande maioria das mortes subseqüentes acontecendo nas duas semanas seguintes após o episódio inicial⁶. Os exames *post-mortem* revelam que muitos pacientes com embolia pulmonar não tiveram chance de realizar o diagnóstico ainda em vida⁸⁴. Muitos morreram após um breve período do início dos sintomas, tempo este que não permitiu atendimento médico adequado⁸⁴⁻⁸⁶. A EP é uma condição importante na mortalidade hospitalar, contribuindo para 10 a 20 % dos óbitos⁸⁷. No Brasil, estudo baseado em 2.331.353 internações pelo SUS, a taxa de mortalidade hospitalar por embolia alcançou 16,7%, projetando uma mortalidade de 0,28 por 10.000 habitantes³¹.

As taxas de mortalidade são difíceis de interpretar, utilizando dados colhidos retrospectivamente, particularmente quando dados de necropsias são utilizados para identificar os pacientes com EP. Por outro lado, os estudos prospectivos podem ter uma interpretação difícil, principalmente quando as necropsias não são realizadas em pacientes que morreram de causas desconhecidas.

Em estudo recente, Cushman et al.²⁹ encontraram uma mortalidade por EP de 15,1% em 28 dias.

No ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry), que coletou dados de 2.450 pacientes de 52 hospitais em sete países, constituindo um dos maiores registros de embolia pulmonar publicados, a mortalidade foi de 11,4%, em duas semanas, e de 17,4%, em três meses. A EP e a sua recorrência foram as causas de 45,1% das mortes.

Entre os 7.174 pacientes do Medicare com EP, a taxa de mortalidade hospitalar em pacientes com idade maior que 65 anos foi de 21%. Após um ano, a taxa de mortalidade subiu para 39%²⁸.

Dentre os pacientes com EP, 5 a 10% apresentam quadro clínico de choque circulatório no momento da admissão; nestes, a mortalidade está situada na faixa de 25% a 50%⁸⁸⁻⁹⁰.

No Brasil, o estudo EMEP (Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar)⁹¹, um registro de 202 pacientes com EP, encontrou mortalidade intra-hospitalar de 22,7%.

Os estudos citados acima ilustram o grave prognóstico de pacientes não selecionados com EP, onde um quarto deles morre em um ano. A maioria das mortes que ocorre dentro do primeiro mês é devida a EP.

Em relação a recorrência de embolia pulmonar, foi encontrada uma incidência de 1,6%, em sete dias, 5,2%, em 30 dias, 8,3%, em 90 dias, 10,1%, em 180 dias, 12,9%, em um ano e 30,4%, em 10 anos. O risco de recorrência aumenta em 17% por década de vida, 24% por cada 10Kg/m² de aumento no índice de massa corpóreo⁹².

Cushman et al.²⁹ encontraram incidência de EP recorrente de 7,7%, enquanto Hansson et al. reportaram taxas de recorrência de 7%, em um ano, e 22%, em cinco anos⁹³. No Olmsted County Study a incidência encontrada foi 10,1%, em seis meses, 12,9%, em um ano, e 30,4%, após 10 anos⁹⁴.

O risco de recorrência de EP após a interrupção de anticoagulante difere, dependendo se a trombose foi desencadeada por um fator reversível, ou não^{95, 96}. Nos pacientes em que foi identificado um fator reversível, a taxa de recorrência foi de aproximadamente 3% por ano⁹⁴. Nos outros, em que existiu um fator trombótico mantido, como nos cânceres ou trombose idiopática, o risco foi de 10% ao ano⁹⁶ e aumentou após a interrupção do anticoagulante.

3.7.2 Variáveis potencialmente prognósticas na EP

3.7.2.1 Variáveis clínicas

As manifestações clínicas presentes no momento da admissão do paciente e a sua capacidade em prever prognóstico foram avaliadas no estudo MAPPET (Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Pulmonary Embolism Trial)⁹⁷, um registro multicêntrico com 1.001 pacientes de 204 centros com EP maciça ou submaciça. Em 30 dias, a mortalidade foi de 14,4% entre os pacientes com síncope e 7,3% nos pacientes sem síncope com $p=0,01$; de 12,6% e 7,3% dos pacientes com e sem hipotensão, respectivamente ($p=0,02$); 11,3% e 6,3% dos pacientes com e sem taquicardia respectivamente ($p=0,06$). Na análise de regressão logística, contudo, nenhum deles foi preditor independente de mortalidade.

No estudo ICOPER¹⁴, foi realizada análise de regressão dos dados clínicos de 1.972 pacientes. Foi verificada uma alta mortalidade nos pacientes com idade maior que 70 anos, confinamento no leito > 5 dias, câncer, DPOC, insuficiência renal, trombocitopenia e

frequência cardíaca < 50 batimentos por minuto ou frequência cardíaca > 100 bpm. Neste estudo o status hemodinâmico foi estabelecido pela presença ou ausência de choque cardiogênico. A mortalidade foi de 53,8% e 15,1%, nos pacientes instáveis e estáveis, respectivamente.

Dados importantes foram observados em um estudo de base populacional⁹⁸, onde foi realizada análise multivariada com objetivo de identificar preditores de sobrevida após um episódio de TEV. Idade avançada, baixo índice de massa corporal, confinamento no leito, ICC, doença neurológica importante e câncer foram preditores independentes de redução de sobrevida a curto prazo.

Siddique et al.⁹⁹ observaram que a mortalidade entre os pacientes geriátricos negros e brancos acometidos por EP durante um internamento por outra condição clínica foi 34,7 e 30,2% respectivamente, enquanto os admitidos primariamente por embolia apresentavam taxas de 16,1 e 12,9%. Doenças preexistentes, como a insuficiência cardíaca (ICC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), podem afetar a reserva cardiopulmonar, fazendo com que os pacientes sejam incapazes de tolerar EP de pequena magnitude.

Douketis et al.¹⁰⁰ estudaram 1021 pacientes (750 com TVP e 271 com EP), que fizeram parte de um estudo clínico randomizado, e foram mantidos em uso de anticoagulantes por três meses. Eles identificaram quatro fatores clínicos independentes associados com a recorrência de EP: 1) câncer, 2) doença cardiovascular crônica, 3) doença respiratória crônica, 4) outras doenças clínicas importantes. A idade avançada esteve associada com diminuição de recorrência.

3.7.2.2 Variáveis laboratoriais e de imagem

O tamanho da EP, estabelecida pelo tamanho da área do defeito perfusional, no momento do diagnóstico por imagem, tem sido utilizado para avaliar de modo objetivo a

importância da doença. Foi criado o índice de Miller visando padronizar a quantificação da obstrução vascular na angiografia pulmonar. O índice varia de 0 a 34 (onde 34, valor máximo, representa a soma de 16, que é o escore máximo de trombo, mais 18, escore máximo para defeitos perfusionais periféricos). A área destes defeitos é obtida pela soma dos ramos segmentares da artéria pulmonar excluídas do fluxo de sangue devido a presença de embolia¹⁰¹.

Em estudo realizado por Albert et al.¹⁰² em 144 pacientes, a mortalidade foi de 5%, entre os pacientes com extensão de defeito perfusional menor que 50% e de 16% nos pacientes com defeitos maiores. No subgrupo com defeitos > 50%, a hipotensão foi um fator prognóstico de desfechos hospitalares adversos (6% e 32% com e sem hipotensão, respectivamente).

O índice de Miller tem-se mostrado útil quando relacionado ao eletrocardiograma na detecção de EP maciças. Ferrari et al⁵⁹, avaliando 80 pacientes hospitalizados que realizaram arteriografia pulmonar, encontraram que o achado de inversão da onda T, na parede anterior no ECG, estava associado em 90% dos pacientes a um de índice de Miller maior que 50% (média-60±8%) e 81% destes apresentavam uma pressão média de artéria pulmonar maior que 30mmHg (média-37,8±8), confirmando ser a inversão da onda T na parede anterior um indicador da severidade de EP.

Howarth et al.¹⁰³ avaliaram a extensão de defeitos pela cintilografia pulmonar em vez da arteriografia pulmonar. A mortalidade foi de 1,2%, em 508 pacientes com cintilografia normal ou defeitos subsegmentares, 2,6%, em 39 pacientes não tratados com pelo menos um defeito perfusional, 0%, em 33 pacientes adequadamente tratados com cintilografia de probabilidade intermediária, e 5,8%, em pacientes adequadamente tratados com cintilografia de alta probabilidade.

Vários estudos têm demonstrado a utilização da ecocardiografia transtorácica, na avaliação da sobrecarga ventricular direita, entre os pacientes com TEV. Correlações existem entre a sobrecarga ventricular direita ao ecocardiograma e a ocorrência de desfechos clínicos. O achado de trombose intracavitária em cavidades direitas está associado a uma alta incidência de desfechos desfavoráveis a curto prazo¹⁰⁴.

Em um estudo prospectivo¹⁰⁵ com 209 pacientes com EP confirmada, nenhuma morte hospitalar ocorreu no subgrupo de pacientes com função ventricular direita normal. No subgrupo com disfunção ventricular, 10% cursaram com choque e 5% morreram. Nos pacientes com EP normotensos, a disfunção do ventrículo direito estava presente em 40%.

O estudo realizado por Miniati et al⁵⁶. em 317 pacientes com suspeita de EP, a mortalidade em um ano foi 13% versus 0,9%, entre os pacientes com e sem disfunção ventricular direita.

A disfunção ventricular direita em pacientes com embolia pulmonar tem sido correlacionada com elevação de troponina sérica. Altos níveis de troponina I foram encontrados em 62,5% dos pacientes com embolia pulmonar e com sinais ecocardiográficos de sobrecarga ventricular direita, quando comparados com 28,6% de pacientes sem evidência de sobrecarga⁵⁸.

O estudo de Guiannitsis et al.¹⁰⁶ demonstrou ser a troponina T importante preditor independente de mortalidade hospitalar e ao longo do seguimento de 30 dias.

Ainda no MAPPET¹⁵, uma menor frequência de realização de cintilografia ou arteriografia pulmonar motivada por instabilidade clínica esteve associada na análise univariada a um aumento da mortalidade hospitalar, quando comparado aos pacientes em que foi realizado estes métodos de imagem (11% versus 47%, respectivamente). Na maioria destes pacientes, o diagnóstico foi estabelecido baseado em alta suspeita clínica associada a

evidências ecocardiográficas de sobrecarga ventricular direita, indicando que a estratégia diagnóstica para a confirmação definitiva da embolia pudesse levar a uma “seleção” de pacientes com curso mais benigno.

No MAPPET¹⁵, a recorrência de EP foi 17,4%, entre os pacientes com TVP ao duplex scan, de 11,4%, entre os pacientes que não apresentavam este achado. O mesmo foi verificado por Monreal et al¹⁰⁷.

Em estudo prévios, a disfunção do ventrículo direito esteve associada a uma elevada incidência de recorrência de TEV^{108, 109}.

3.7.2.3 Variáveis relacionadas às terapias utilizadas

Sendo a embolia uma doença freqüente e com elevado risco de vida, a letalidade no primeiro episódio de EP é de grande importância. A utilização da heparina para o tratamento de EP reduziu a mortalidade hospitalar⁵.

Apenas mais recentemente, os medicamentos fibrinolíticos tiveram o seu uso ampliado para os pacientes mais graves. Eles promovem uma rápida lise do êmbolo pulmonar, associado a redução da hipertensão pulmonar, que não é observada com o uso de heparina¹³. Por outro lado, o uso do fibrinolítico apresenta riscos indesejáveis, como sangramentos. Em pacientes do ICOPER¹⁴ que fizeram uso de fibrinolíticos, a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico foi de 3%.

Meta-análise realizada em dezembro de 2002¹¹⁰ comparou fibrinolíticos versus heparina no tratamento de pacientes com EP, em relação à ocorrência de eventos adversos (morte, recorrência e sangramentos). Nove estudos randomizados fizeram parte da análise. De um total de 461 pacientes, 220 fizeram uso de heparina. Eventos adversos ocorreram em 56 pacientes (23,2%) tratados com fibrinolíticos e 57 pacientes (25,9%) tratados com heparina.

Não houve diferenças significativas nas comparações de mortalidade e recorrência de EP. No grupo tratado com fibrinolíticos, 11 pacientes (4,6%) morreram comparado o grupo de 17 pacientes (7,7%) tratado com heparina. A recorrência de EP foi 6,6% versus 10,1% para os grupos de fibrinolíticos e heparina, respectivamente. Na análise global para morte e recorrência de EP, o resultado foi significativamente favorável para o fibrinolítico. O sangramento maior foi mais freqüente no grupo tratado com fibrinolítico (12,9%) versus o grupo tratado com heparina (8,6%).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Pacientes admitidos consecutivamente na Unidade Coronariana (UCO) do Hospital Português com o diagnóstico de EP tiveram seus dados demográficos, clínicos e laboratoriais registrados. Eles foram acompanhados pelo menos 12 meses. Os desfechos estudados foram: a ocorrência de morte e nova embolia não-fatal. Esta direção de intervenção, começando pela seleção dos pacientes com EP, a identificação de variáveis potencialmente preditoras para os eventos e o acompanhamento dos pacientes por um período de tempo até que eles desenvolvessem os desfechos clínicos, caracteriza um estudo de coorte.

4.2 População

Pacientes internados na unidade coronariana de um hospital de cuidados terciários, filantrópico/privado.

4.3 Características gerais do local do estudo

A UCO do Hospital Português possui 12 leitos para atendimento de pacientes cardiológicos, que ficam sob a responsabilidade dos médicos e dos coordenadores da unidade. O hospital atende a pacientes conveniados, particulares e sócios da instituição. A maioria dos pacientes clínicos com suspeita de EP aguda é internada na UCO, e na eventualidade da ausência de leitos, os pacientes são admitidos na unidade de tratamento intensivo, sendo posteriormente transferidos para a UCO. Durante o período de janeiro de 1997 e fevereiro de 2002 (Tabela 2), 200 pacientes preencheram os critérios de inclusão e exclusão do estudo, constituindo a amostra. O período de seguimento médio foi de 21 ± 20 meses, com mediana de 14,5 meses (faixa de 1 a 73 meses).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes conforme o período de inclusão no estudo.

Mês	Ano	N	%
Jan – Dez	1997	34	17,0
Jan – Dez	1998	31	15,5
Jan – Dez	1999	33	16,5
Jan – Dez	2000	37	18,5
Jan – Dez	2001	52	26,0
Jan – Fev	2002	13	6,5

4.4 Critérios de inclusão

Todos os pacientes admitidos na UCO do Hospital Português, com suspeita clínica de EP, tiveram o seu diagnóstico estabelecido por pelo menos um dos critérios:

- a) cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão de alta probabilidade;
- b) tomografia helicoidal com visualização do trombo em artéria pulmonar;
- c) visualização do trombo em artéria pulmonar através de arteriografia;
- d) cintilografia pulmonar de moderada probabilidade associada a elevada suspeita clínica de EP;
- e) duplex-scan venoso de membros inferiores (MMII) positivo para trombose venosa profunda associado à manifestação clínica de EP;
- f) visualização de trombo e ou sinais de hipertensão arterial pulmonar através do ecocardiograma (transtorácico e ou transesofágico), na ausência de hipertrofia ventricular direita e associado à manifestação de clínica de EP;
- g) Excepcionalmente pacientes com elevada suspeição clínica, com, pelo menos, três dos achados a seguir obtidos pelo exame clínico, hemogasemetria ou eletrocardiograma,

- síncope;
- taquicardia;
- dispnéia ou taquipnéia;
- hipoxemia arterial (pressão parcial de oxigênio <70mmHg em ar ambiente ou menor que 80mmHg com o uso de oxigênio suplementar maior que 2 litros por minuto);
- eletrocardiograma (ECG) com sinais de sobrecarga cardíaca direita.

Procurou-se afastar hipovolemia ou sepse como causa da taquicardia, bem como a presença de infiltrados pulmonares extensos a radiografia de tórax como causa dos transtornos respiratórios. Todos eles tinham impossibilidade de deslocamento para realização de métodos de imagem devido a ventilação mecânica associada a instabilidade hemodinâmica.

4.5 Da coleta de dados

A participação de cada paciente, incluindo dados demográficos, fatores de risco, sinais, sintomas e achados aos exames complementares, foi anotada em ficha específica, conforme indicado abaixo:

4.5.1 Identificação

Idade, gênero, iniciais do nome e sobrenome, data e hora da admissão, endereço e telefones do paciente e de um familiar próximo foram registrados e também os dados de seu médico assistente.

4.5.2 Fatores de risco

Foram avaliados os seguintes fatores de risco para EP: idade > 40 anos; história prévia de TVP ou EP; TVP atual; ICC; câncer; acidente vascular cerebral (AVC); história de cirurgia abdominal e ou pélvica, nos últimos 30 dias; história de fratura de bacia ou de

membros inferiores, nos últimos 90 dias; confinamento no leito por mais de 72h; reposição hormonal; tabagismo e gravidez.

4.5.3 Sinais e sintomas

Os seguintes sinais e sintomas foram considerados: dispnéia, taquipnéia (frequência respiratória > 20 ipm), taquicardia (frequência cardíaca > 100bpm), dor torácica, hipotensão (pressão arterial sistólica < 90mmHg), cianose, tosse, febre (temperatura axilar > 37° C), síncope e hemoptise.

4.5.4 Exames complementares

Os exames foram realizados durante a internação dos pacientes, sendo os resultados analisados conforme a presença de alterações específicas.

4.5.4.1 Eletrocardiograma

O ECG de 12 derivações foi realizado com os pacientes em repouso em decúbito dorsal. O ECG foi considerado “anormal” quando apresentou alterações consideradas específicas de EP: desvio do eixo para direita, padrão S1Q3T3 (onda S na derivação DI, onda Q na derivação DIII e inversão da onda T em DIII), bloqueio completo ou incompleto de ramo direito, onda P “pulmonale” (amplitude $\geq 0,25$ mm na derivação DII) e inversão assimétrica da onda “T” nas derivações V1-V3.

4.5.4.2 Radiografia de tórax

Foi utilizada a incidência póstero-anterior, quando a radiografia (RX) foi realizada no serviço de radiologia, ou a incidência ântero-posterior, nos exames realizados nos pacientes confinados no leito. O Rx foi considerado “anormal” quando apresentou alterações consideradas específicas de EP (derrame pleural, atelectasia, áreas de hipoperfusão e infiltrados pulmonares).

4.5.4.3 Laboratório

Foram realizadas análises laboratoriais para avaliação da troponina I. O método empregado na dosagem da troponina-I foi o da Quimioluminescência, em equipamento Imunolite 1000 (DPC Medlab, Los Angeles, CA). Admitidos como anormais os valores de troponina I maior ou igual a 0,15 ng/mL (percentil 97,5).

4.5.4.4 Ecocardiograma

O equipamento utilizado foi HP Sonos 2500 Cardiac (Hewlett Packard, Andover, MA), com um transdutor de 2,5 MHz. A maioria dos estudos foi realizada em decúbito lateral esquerdo. O posicionamento do transdutor nas janelas-padrões foi executado conforme as orientações da American Society of Echocardiography. As posições paraesternais e apicais foram as preferidas. Quando estas posições não eram adequadas, realizou-se um corte subcostal. Registros em modo bidimensional com Doppler colorido foram obtidos. Todos os estudos foram realizados por um dos três ecocardiografistas experientes do serviço (E.C., F.M. ou M.M.).

Os diâmetros dos ventrículos direito e esquerdo foram medidos em relação à linha perpendicular ao eixo axial do ventrículo esquerdo (VE), no ponto médio entre as extremidades do músculo papilar e as extremidades dos folhetos mitrais, ao final da diástole.

O grau de disfunção sistólica do VD foi estabelecido de modo qualitativo pelo movimento de sua parede, sendo julgado normal, leve, moderado ou severamente hipocinético. O grau de insuficiência tricúspide (IT) foi estabelecido pela análise do tamanho e largura do jato e pelo registro de onda contínua ao Doppler, sendo classificado como ausente, fisiológico, leve, moderado ou importante.

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi calculada pela soma da diferença da pressão máxima (ΔP) entre pressão do ventrículo direito e a pressão no átrio direito, ao valor da pressão atrial direita média (PAD). O ΔP foi calculado pela equação de Bernoulli ($\Delta P=4 \times V^2$; em milímetros de mercúrio e metros por segundo, respectivamente) para a velocidade máxima ao Doppler da insuficiência tricúspide.

No ecocardiograma transesofágico, foi utilizado o mesmo equipamento do ecocardiograma transtorácico com transdutor multiplanar de 5MHz, com paciente em decúbito lateral esquerdo, mediante sedação nos pacientes que não se encontravam em ventilação assistida. Foi medido o diâmetro diastólico do VD e do VE utilizando-se imagens transgástricas ao nível das cúspides da válvula mitral. Em imagens transesofágicas altas, analisou-se a dilatação do tronco e das porções proximais dos ramos da artéria pulmonar.

Os ecocardiogramas foram considerados diagnósticos quando capazes de visualizar trombos em trânsito pelas cavidades direitas, no tronco e ramos principais da artéria pulmonar e a disfunção ventricular direita. Para o diagnóstico de disfunção ventricular direita, os pacientes com um ou mais de um dos critérios abaixo foram considerados como tendo disfunção aguda.

- (1) Relação VD/VE acima de 1,0;
- (2) Presença de desvio paradoxal do septo interventricular;
- (3) Hipocinesia sistólica do ventrículo direito;
- (4) PSAP > 30mmHg.

Os sinais de disfunção ventricular direita não foram considerados agudos na presença de hipertrofia ventricular direita (parede livre com espessura >7mm).

4.5.4.5 Cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão

A cintilografia consistiu de imagens de perfusão e ventilação, com seis incidências: anterior, posterior, oblíqua posterior esquerda, lateral esquerda, oblíqua posterior direita e lateral direita.

As imagens de perfusão foram obtidas pela injeção intravenosa de 3 mCi (111 MBq) de macroagregados de albumina (MAA) marcados pelo tecnécio 99m, com o paciente em posição supina. Uma gama câmara de campo largo Diacam (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) foi utilizada com colimador de baixa energia e alta resolução até aquisição de 800.000 contagens.

As imagens de ventilação foram obtidas com uso de aerossol de DTPA, marcado com 40 mCi (1480 MBq) de tecnécio 99m em um volume de 4ml de SF 0,9%. O detector da gama-câmara foi posicionado de modo semelhante ao das imagens de perfusão, com aquisições de 3 minutos para cada incidência.

As imagens foram interpretadas por um único médico nuclear experiente (R.P.), utilizando os critérios do PIOPED (normal, baixa, intermediária e alta probabilidade).

4.5.4.6 Tomografia helicoidal

As tomografias foram obtidas com equipamento Somaton AR SP (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). A avaliação das artérias pulmonares centrais e segmentares foi realizada ao nível do arco aórtico, dois centímetros abaixo da veia pulmonar inferior. A imagem foi adquirida em apnéia inspiratória ou respiração superficial, dependendo do nível de dispnéia do paciente. O material de contraste (Ominipaque 350; Nycomed, Princeton, NJ) foi injetado com velocidade de 3-5 mL/sec com uma bomba injetora (Medrad, Pittsburgh, Pa), através de um cateter de 18 a 20 gauge na fossa antecubital ou cateter venoso central. Um

total de 140-180ml de contraste não-iônico foi injetado. As imagens foram analisadas por um de dois radiologistas experientes do serviço (M.A. ou F.A.).

O diagnóstico de EP foi obtido pela presença de defeitos de enchimento de baixa atenuação dentro dos vasos pulmonares, parcial ou completamente circundado por sangue opacificado ou por um defeito de enchimento completo, acarretando um vaso distalmente não-opacificado.

4.5.4.7 Arteriografia pulmonar

A cateterização, utilizando técnica de Seldinger via veia femoral comum, foi realizada em todos os pacientes. Uma bainha 7-F foi introduzida. Um cateter “pigtail” foi colocado seletivamente em artéria pulmonar direita ou esquerda, e o material de contraste iodado ([Ominipaque 350; Nycomed, Princeton, NJ] ou [Optiray 320; Mallinckrodt, St Louis, MO]) foi administrado um volume aproximado de 100-150 mL de contraste.

A angiografia pulmonar seletiva foi realizada com registro em filme ou de modo digital. Pelo menos duas projeções foram realizadas: pósterio-anterior com uma oblíqua anterior direita ou esquerda, conforme o pulmão estudado. Quando necessário, foi adquirido angiogramas lobar ou segmentar. Os angiogramas foram realizados por um dos dois hemodinamicistas experientes do serviço (J.B. ou A.A.). As imagens foram adquiridas em uma unidade de Angiografia (Coroskop, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany).

A embolia foi diagnosticada pelo achado de defeitos de enchimento intravascular parcial ou pela oclusão abrupta do vaso em forma de meia-lua.

4.5.4.8 Angiorressonância magnética

Os estudos foram realizados em sistema comercial Somaton Expert, Siemens Medical Systems, Germany, de um tesla com capacidade de gradiente-eco rápido. Em todos

casos uma bobina foi utilizada para transmissão e recepção do sinal. Cortes sagitais e coronais eram realizados e possuíam uma espessura de 3-4mm. Um cateter era colocado em veia antecubital para administração de aproximadamente 30ml de gadolínio, que era liberado manualmente pelo radiologista responsável pelo exame. As imagens eram interpretadas por um dos dois radiologistas experientes do serviço (M.A. ou F.A.).

Os critérios para o diagnóstico de EP era a presença de defeito de enchimento intravascular.

4.5.4.9 Duplex-scan venoso de membros inferiores

O estudo das extremidades foi pelo ultra-som de compressão venosa e pelo ultra-som Doppler colorido. Os estudos foram realizados no trajeto da veia femoral comum até a veia poplítea. A trombose venosa profunda foi diagnosticada de acordo com um dos achados:

- a) visualização do trombo e ou lúmen vascular não-compressível;
- b) diminuição do fluxo venoso ou ausência da variação respiratória;
- c) as imagens foram obtidas pelo equipamento Logic 700 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) com transdutor de 6 ou 8 MHz.

4.5.5 Tratamento

Foi avaliado a utilização de heparina não-fractionada intravenosa, heparina de baixo peso molecular subcutânea, fibrinolíticos, pentassacarídeo sintético, cumarínico e filtro de veia cava.

4.5.6 Evolução

Os pacientes foram avaliados quanto à mortalidade hospitalar. E no seguimento, mortalidade geral e recorrência de EP não-fatal.

4.6 Variáveis Clínico-demográficas

4.6.1 Variáveis potencialmente preditoras

Demográficas e comportamentais: gênero, idade e tabagismo (consumo atual de cigarro, charuto ou cachimbo ou interrupção do hábito menor que seis meses).

Co-morbidades: câncer, obesidade (índice de massa corpórea com valor superior a 30 kg/m^2) e TVP atual.

Antecedentes: história de insuficiência cardíaca, AVC, história de TVP, cirurgia abdominal e ou pélvica < 30 dias, fraturas de MMII ou bacia < 90 dias, reposição hormonal, confinamento no leito > 72h.

Sinais e sintomas: intervalo do início dos sintomas-admissão na UCO $\leq 24\text{h}$ (intervalo transcorrido entre o início dos sintomas e admissão na Unidade Coronariana, com tempo menor ou igual a 24 horas), dor torácica, dispnéia, taquipnéia, taquicardia, hipotensão, cianose, síncope, tosse, febre e hemoptise.

Laboratoriais: ECG e Rx com alterações consideradas específicas para EP, Troponina I anormal, Duplex-scan venoso com achado de TVP e impossibilidade para realização de métodos de imagem (IRMI), disfunção do ventrículo direito ao ecocardiograma.

Terapêuticos: utilização de heparinas (não-fracionadas e de baixo peso molecular) e fibrinolíticos.

4.6.2 Variáveis desfechos

4.6.2.1 Morte hospitalar e morte após a alta

O desfecho clínico primário do estudo foi avaliar a mortalidade hospitalar devida a EP e mortalidade geral em até 73 meses. O acompanhamento após a alta foi realizado por telefone, carta ou visitas médicas, a cada seis meses até o término do estudo.

4.6.2.2 EP recorrente

Definida como novo internamento após a alta hospitalar devido ao diagnóstico de EP sintomática recorrente não-fatal, utilizando-se os mesmos critérios adotados para inclusão do paciente na coorte.

4.7 Análise estatística

4.7.1 Estatística descritiva

Os dados obtidos foram apresentados sob a forma de tabelas, mostrando as características de distribuição dos valores observados. Este sumário estatístico foi considerado necessário para permitir comparações entre os diferentes grupos. As variáveis categóricas (idade > 70 anos, gênero, intervalo sintoma-UCO \leq 24h, história de TVP, TVP atual, fratura de MMII ou bacia, cirurgia abdominal e ou reposição hormonal, câncer, confinamento no leito, tabagismo, ICC, obesidade, história de AVC, dispnéia, taquipnéia, taquicardia, dor torácica, hipotensão, cianose, tosse, febre, hemoptise, síncope, ECG alterado, radiografia de tórax alterada, duplex-scan com TVP, disfunção do ventrículo direito, IRMI, troponina alterada e utilização de fibrinolíticos foram expressas em termos percentuais. As variáveis contínuas (idade e intervalo sintoma-UCO) utilizaram três parâmetros. O primeiro, uma medida de tendência central (média e mediana), o segundo, mínimo e máximo, e o terceiro, a sua variabilidade (desvio padrão). A análise estatística foi realizada com pacote: Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 10,0 e PEPI versão 3,0.

4.7.2 Estatística inferencial

A avaliação da existência de fatores prognósticos envolveu a consideração acerca da magnitude das associações observadas entre os expostos e a ocorrência de eventos, podendo ser devida a explicações alternativas, como o acaso, viés ou variáveis confundidoras. A exclusão do acaso consistiu na realização de testes estatísticos que estimaram se a variabilidade amostral poderia ser a explicação para os resultados encontrados, e do cálculo do intervalo de confiança para indicar a faixa onde o efeito estimado foi verdadeiro. A estatística inferencial teve como objetivo obter a relação entre os expostos e os eventos, a partir de observações realizadas dentro de uma amostra de 200 pacientes.

4.7.3 Hipótese

A hipótese neste estudo consistiu em estabelecer a proporção de indivíduos que desenvolveram os eventos: morte hospitalar, morte e recorrência de EP sintomática, durante o seguimento de até 73 meses.

A hipótese nula foi que não existe nenhuma associação entre exposto e os eventos, implicando que estas duas proporções são iguais, podendo ser expressa como: $H_0: RR=1$

A hipótese alternativa é que esta associação existe: $H_1: RR \neq 1$.

4.7.4 Análise univariada

A avaliação das diferenças observadas entre os pacientes com eventos, com os sem eventos, foi baseada no ponto de finalização do acompanhamento para quaisquer dos seguintes desfechos: morte hospitalar, morte e recorrência de EP sintomática não-fatal com até 73 meses. Todos os testes foram bi-caudais com um valor de $\alpha=0,05$. O teste do qui-quadrado foi utilizado para estabelecer a significância estatística da comparação, e, quando inadequado, o teste exato de Fischer's foi utilizado. O teste t de Student ou teste de Mann-

Whitney foi utilizado para estabelecer a significância estatística da diferença entre as médias dos grupos com e sem eventos.

O intervalo de confiança de 95% foi calculado para representar a faixa dentro da qual a magnitude da associação estatística efetivamente ocorre, além de indicar a variabilidade inerente a estimativa e seu efeito como função do tamanho amostral.

Adicionalmente, foi realizado o cálculo da densidade de incidência para estimar a velocidade de desenvolvimento do evento morte e a contribuição de cada indivíduo para coorte.

Os fatores potencialmente prognósticos em estudo foram considerados como variáveis independentes ou explanatórias. Numa avaliação inicial, foram confeccionadas curvas de sobrevida para cada variável. O método utilizado foi o estimador produto limite de Kaplan-Meier. Para fazer uma comparação entre as diferentes categorias da mesma variável foi aplicado o teste log-rank. Nessa análise, as variáveis potencialmente preditoras foram comparadas individualmente em suas categorias em relação à ocorrência de morte e recorrência da EP, sendo o tempo até a ocasião do desfecho a variável dependente.

4.7.5 Análise de regressão logística

Modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar a capacidade de predição de cada variável independente na ocorrência do desfecho esperado (mortalidade hospitalar), com inclusão de todas as variáveis marginalmente significativas ($p < 0,10$) na análise univariada e algumas variáveis independentemente da sua significância, pela importância clínico-epidemiológica. Para análise de regressão logística, utilizamos a técnica com a inclusão de cada variável sequencial e isoladamente. Para determinar a ordem de entrada no modelo de regressão, seguimos a significância estatística obtida na análise univariada. Entraram no

modelo todas as variáveis que contemplaram toda a coorte. A sua retirada era realizada quando a variável perdia a significância estatística.

Na avaliação do ajuste do modelo utilizado, foi aplicado o teste de goodness-of-fit de Hosmer-Lemeshow. O valor de P abaixo de 0,10 era considerado como indicativo de boa performance.

4.7.6 Análise multivariada de Cox

Foi escolhida a técnica de regressão convencional de Cox por ser esse um modelo apto para estimar curvas de sobrevida, quando são estudadas várias variáveis independentes simultaneamente, podendo-se prever separadamente o risco de morte e recorrência de EP não-fatal sintomática em função das diferentes variáveis estudadas. Este modelo é muito útil em estudos de fatores prognósticos, pois avalia o efeito conjunto das variáveis independentes na ocorrência dos desfechos.

Verificamos se as pressuposições do modelo de Cox estavam sendo seguidas. A principal delas consistia na presunção que os riscos de variável independente fossem constantemente proporcionais ao longo do tempo (proporcionalidade de “Hazard Ratios”). Para avaliar esta condição, confeccionamos gráficos das variáveis significativas na análise univariada. Os gráficos, cujas curvas não se cruzavam ao longo do tempo e que eram paralelas pelo método visual, foram considerados que não eram tempo dependentes e poderiam utilizar o modelo.

Entraram no modelo todas as variáveis que contemplaram toda a coorte, se fossem estatisticamente significativas ($p < 0,05$) e algumas variáveis pela sua importância clínica. A retirada era realizada quando a variável perdia significância estatística.

4.7.7 Tamanho da amostra

A despeito da utilização de amostra de tamanho fixo, a estimativa do número necessário de pacientes foi realizada. Para tanto, levou-se em consideração informações da literatura, uso da mesma população, com objetivos, métodos e instrumentos de medida semelhantes, encontrando uma incidência antecipada de mortalidade por EP em ambiente hospitalar de 12%, no seguimento um ano de 19%, com uma recorrência de embolia no seguimento de 15%. A suposição foi de que $H_0: p = p_0$ versus $H_1: p \neq p_0$. O tamanho da amostra foi calculado, utilizando um nível de confiança de 95% e de precisão de 5%, utilizando-se a fórmula de Lwanga e Lameshow¹¹¹.

$$N = p.q (1,96/\alpha)^2$$

Onde: p =proporção antecipada na população; $q = (1-p)$; α = nível de precisão.

O número requerido de pacientes para o estudo seria: 163 para avaliação da mortalidade hospitalar, 237 para mortalidade no seguimento de um ano, e 196 para avaliação de embolia recorrente. Estando conseqüentemente o número de pacientes disponível nas proximidades do número amostral estimado.

4.7.8 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Português, com registro no CEP: 017/02.

Para análise de seguimento, os pacientes foram contactados por meio de consultas, telefonemas e cartas. Aqueles casos para os quais não obtivemos nenhuma resposta foram considerados como perdas.

5 RESULTADOS

5.1. Cenário hospitalar e da UCO

De janeiro de 1997 a fevereiro de 2002 ocorreram 55.912 admissões no Hospital Português, destes 5.396 pacientes (9,65%) foram internados na UCO. Trezentos e trinta e dois pacientes (0,6%) tiveram suspeita diagnóstica de EP. O diagnóstico à alta de EP foi estabelecido em 200 pacientes. A percentagem de pacientes incluídos no estudo por ano está no Gráfico 1.

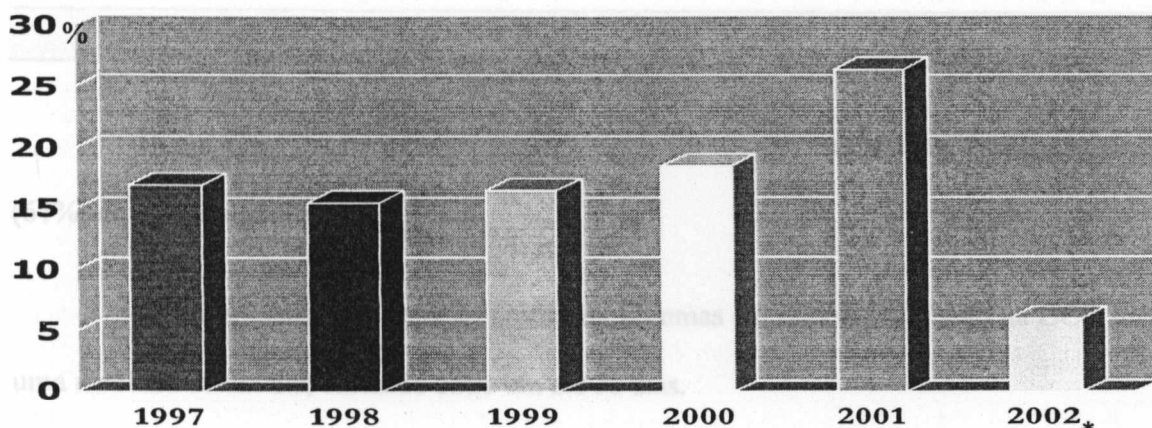


Gráfico 1 - Distribuição quanto ao ano de inclusão dos 200 pacientes 1997-2002.

*2 meses.

5.1.1 Amostra em estudo

Os 200 pacientes com o diagnóstico de EP tinham idade que variava entre 24 e 93 anos, média de $69,2 \pm 15,0$ anos, com uma mediana observada de 72 anos. Na faixa etária menor ou igual a 29 anos, havia um paciente (0,5%), entre 30 e 39 anos, oito pacientes (4%), entre 40 e 49 anos, 15 pacientes (7,5%), entre 50 e 59 anos, 21 pacientes (10,5%), entre 60 e 69 anos, 45 pacientes (22,5%), entre 70 e 79 anos, 56 pacientes (28,0%), entre 80 e 89 anos, 41 pacientes (20,5%) e maior ou igual a 90 anos, 13 pacientes (Tabela 3).

Tabela 3 - Idade dos 200 pacientes com embolia pulmonar.

Características	n/%
<29	1/0,5
30-39	8/4,0
40-49	15/7,5
50-59	21/10,5
60-69	45/22,5
70-79	56/28,0
80-89	41/20,5
>90	13/6,5

Quanto ao gênero, 78 pacientes (39%) eram do sexo masculino e 122 pacientes (61%) do sexo feminino.

O tempo decorrido entre os primeiros sintomas e a data do admissão na UCO teve uma mediana de um dia, variando entre um até 30 dias.

5.1.2 Fatores de risco

Os fatores de risco (Tabela 4) mais prevalentes foram idade > 40 anos em 191 pacientes (95,5%), seguido por confinamento no leito em 90 pacientes (45%), ICC em 68 pacientes (34%), tabagismo em 32 pacientes (16%) e câncer em 26 pacientes (Tabelas 5 e 6).

Tabela 4 - Fatores de risco e doenças coexistentes.

Fatores de Risco	n	%
Idade > 40 anos	191	95,5
Confinamento no leito	90	45
Câncer	26	13
ICC	68	34
História prévia de TVP/EP	20	10
Tabagismo	32	16
Fratura de bacia e membros inferiores	6	3
Cirurgia abdominal e ou pélvica	32	16
Acidente vascular cerebral	23	11,5
Reposição hormonal + contraceptivo*	6	4,9

*Apenas entre as mulheres.

Tabela 5 - Sítio dos cânceres em 26 pacientes com embolia pulmonar.

Localização primária	N	%
Língua	1	3,8
Gástrico	1	3,8
Hepático	1	3,8
Pâncreas	2	7,7
Cólon	1	3,8
Pulmonar	4	15,4
Mama	1	3,8
Útero	1	3,8
Ovário	1	3,8
Próstata	3	11,5
Leucemia mielóide aguda	1	3,8
Linfoma	3	11,5
Local desconhecido	6	23,1

Gráfico 2 - Prevalência cumulativa de fatores de risco de 200 pacientes.

Tabela 6 - Cardiopatias relacionadas a presença de insuficiência cardíaca em 68 pacientes com embolia pulmonar.

Tipos de Cardiopatia*	N	%
Isquêmica	25	36,8
Hipertensiva	20	29,4
Valvular	10	14,7
Dilatada idiopática	4	5,9
Não-classificada	4	5,9
Chagásica	1	1,5
Restritiva	1	1,5
Hipertrófica	1	1,5

*Alguns pacientes estão classificados em duas categorias.

A maioria dos pacientes apresentava dois a quatro fatores de risco (73%), estando a prevalência cumulativa descrita no Gráfico 2.

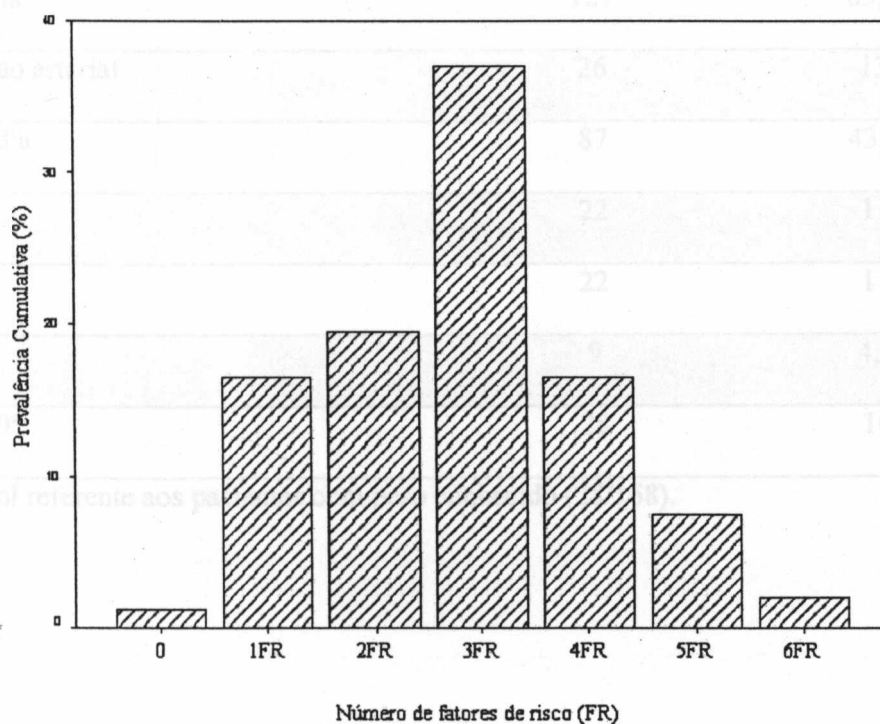


Gráfico 2 - Prevalência cumulativa de fatores de risco de 200 pacientes.

5.1.3 Sinais e sintomas

Ao tempo do diagnóstico, os achados mais comuns foram dispnéia (84%), taquipnéia (63,5%), dor torácica (43,5%) e taquicardia em 43,5% (Tabela 7). A presença de dois a quatro sinais/sintomas ocorreu em 73% dos pacientes (Gráfico 3).

Tabela 7 - Sinais e sintomas em 200 pacientes com embolia pulmonar.

Sinais e sintomas	n	%
Dor torácica	87	43,5
Dispnéia	168	84
Hemoptise	17	8,5
Tosse	32	16
Taquipnéia	127	63,5
Hipotensão arterial	26	13
Taquicardia	87	43,5
Cianose	22	11
Febre	22	11
Síncope	9	4,5
IMC > 30*	28	16

*percentual referente aos pacientes com peso conhecido (28/168).

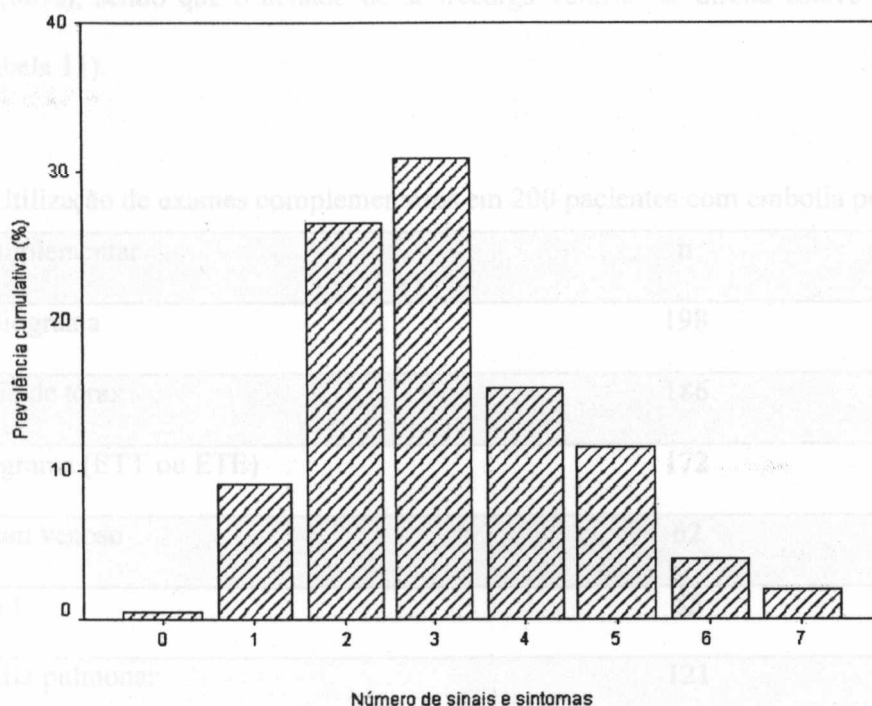


Gráfico 3 - Prevalência cumulativa de sinais e sintomas observados nos pacientes com embolia pulmonar.

5.1.4 Exames complementares

Os exames realizados pelos pacientes ao longo do internamento estão na Tabela 8.

Alguns pacientes realizaram mais de um método para confirmação diagnóstica.

Nos 55 pacientes (27,8%) em que foi realizada a determinação de troponina I, ela esteve elevada em 58,9%.

Os eletrocardiogramas foram normais em 41% dos pacientes. As alterações específicas estiveram presentes em 49% dos pacientes (Tabela 9).

A radiografia de tórax foi normal em 96 pacientes (48%) e com alterações específicas nos demais pacientes (Tabela 10).

O duplex-scan de MMII foi realizado em 62 pacientes (31%), tendo achados específicos de trombose venosa profunda em 43,5%. O ecocardiograma foi realizado em 172

pacientes (86%), sendo que o achado de sobrecarga ventricular direita esteve presente em 41,9% (Tabela 11).

Tabela 8 - Utilização de exames complementares em 200 pacientes com embolia pulmonar.

Exame complementar	n	%
Eletrocardiograma	198	99
Radiografia de tórax	186	93
Ecocardiograma (ETT ou ETE)	172	86
Duplex-scan venoso	62	31
Troponina I	55	27,5
Cintilografia pulmonar	121	60,5
Tomografia helicoidal	37	18,5
Ressonância magnética	4	2
Arteriografia pulmonar	4	2

Tabela 9 - Achados eletrocardiográficos em pacientes com embolia pulmonar.

Achados	n	%
Normal	82	41
Alterações específicas	97	49
BRE	19	10

diagnóstica em 100% dos casos. A cintilografia pulmonar (Tabela 12) foi realizada em 121 pacientes (60,5%), sendo de alta probabilidade em 96 pacientes (79,3%), moderada em 21 pacientes (17,4%) e normal/baixa probabilidade em 4 pacientes (3,3%).

Tabela 10 - Achados na radiografia de tórax de pacientes com embolia pulmonar.

Achados	N	%
Normal	96	48
Atelectasia	9	4,5
Infiltrados pulmonares	39	19,5
Oligoemia	3	1,5
Derrame pleural	39	19,5

Tabela 11 - Achados no ecocardiograma de pacientes com embolia pulmonar.

Achados	n	%
Normal	100	58
Insuficiência tricúspide moderada a importante	51	25,5
Dilatação do ventrículo direito	53	26,5
Hipertensão pulmonar leve	27	13,5
Hipertensão pulmonar moderada	27	13,5
Hipertensão pulmonar importante	14	7,0
Disfunção VD	72	41,9

A tomografia helicoidal foi realizada em 37 pacientes (18,5%), sendo considerada diagnóstica em 100% dos casos. A cintilografia pulmonar (Tabela 12) foi realizada em 121 pacientes (60,5%), sendo de alta probabilidade em 96 pacientes (79,3%), moderada em 21 pacientes (17,4%) e normal/baixa probabilidade em 4 pacientes (3,3%).

Tabela 12 - Achados na cintilografia pulmonar.

Achados	N	%
Normal ou baixa probabilidade	4	3,3
Moderada probabilidade	21	17,4
Alta probabilidade	96	79,3

A arteriografia pulmonar foi realizada em quatro pacientes (2%), tendo sido identificado trombos em artérias pulmonares em todos os casos.

5.1.5 Estratégia diagnóstica

A cintilografia pulmonar foi utilizada em 93 pacientes (46,5%) para confirmação diagnóstica, seguida pela tomografia helicoidal em 37 pacientes (18,5%). Ambas as estratégias se responsabilizaram por 65% dos diagnósticos.

A manifestação clínica de embolia associada a uma cintilografia de moderada probabilidade (10,5%), duplex-scan de MMII com sinais de TVP (2%) e ecocardiogramas transtorácico ou transesofágico (8%) sugestivos de EP constituíram em estratégias diagnósticas adicionais.

Pacientes com elevada suspeição clínica de embolia, mas com impossibilidade de documentação por imagem, na ausência de diagnóstico alternativo, se constituíram os 15% restantes dos pacientes deste estudo (Tabela 13).

Tabela 13 - Estratégia diagnóstica.

Achados	n	%
Cintilografia pulmonar de alta probabilidade	93	46,5
Cintilografia moderada probabilidade + clínica	21	10,5
IRMI	30	15
Tomografia helicoidal	37	18,5
Arteriografia pulmonar	4	2
Duplex-scan venoso + clínica	4	2
Ecocardiograma transtorácico	8	4
Ecocardiograma transesofágico	3	1,5

5.1.6 Estratégia terapêutica

Em cinco pacientes não foi instituída terapêutica em decorrência de mortalidade precoce após a admissão na UCO. Nos demais, as heparinas foram as formas de tratamento mais utilizadas: a heparina de baixo peso molecular em 152 pacientes (76%) e a não-fractionada em 16 pacientes (8%), seguido por cada uma das estratégias terapêuticas com nove pacientes: filtro de cava (4,5%), pentassacarídeo sintético (4,5%) e fibrinolítico (4,5%). Entre os pacientes que receberam alta, 79,4% fizeram uso de anticoagulação oral por pelo menos seis meses (Tabela 14). As características dos pacientes que fizeram uso de terapia fibrinolítica está na Tabela 15.

Tabela 14 - Estratégia terapêutica.

Medicamentos e ou intervenções	N	%
Heparina não-fracionada	16	8
Heparina de baixo peso molecular	152	76
Fibrinolítico	9	4,5
Filtro de veia cava	9	4,5
Pentassacarídeo sintético	9	4,5
Não foi instituída terapêutica	5	2,5

Tabela 15 - Características dos nove pacientes que fizeram uso de fibrinolíticos.

Caso n°	Idade	Δt	Comentários
9*	74	1	Dor torácica em paciente com artropatia.
14*	81	7	Cirurgia de colo de fêmur. Hipotensão → ventilação mecânica + aminas vasoativas.
17†	44	30	Dispneia há 30 dias. Cintilografia e ecocardiograma compatíveis com EP maciça.
43*	72	2	PO de colecistectomia. Hipotensão → ventilação mecânica + aminas vasoativas.
44*	89	15	Embolia recente sem anticoagulação. Hipotensão → ventilação mecânica + aminas vasoativas.
142	70	5	Dispneia súbita. Cintilografia e ecocardiograma compatíveis com EP submaciça.
148*	70	15	Dispneia súbita. Hipotensão → ventilação mecânica + aminas vasoativas. Evoluiu com sangramento.
171*	39	15	Acidente automobilístico. TVP em membro superior esquerdo. Fibrinólise após parada cardíaca.
175*	71	20	Dispneia há 15 dias. Ecocardiograma com sinais de disfunção do ventrículo direito.

Δt = intervalo de tempo entre o início dos sintomas e uso do medicamento (dias)

*Óbito hospitalar e †Óbito com 33 meses

5.2 Mortalidade Hospitalar

Ao longo do estudo ocorreram no Hospital Português 2.123 mortes. Destas 7% (149/2.123 mortes) na UCO. A taxa de EP fatal (Tabela 16) foi de 22,5% (45/200 pacientes), o que corresponde a 30% (45/149 óbitos) dos eventos ocorridos na UCO neste período. A maioria dos pacientes (68,8%) faleceu após 72 horas da sua admissão.

Tabela 16 - Período entre a admissão e o óbito hospitalar.

Período	N	%
Até 72h	14	7
Após 72h	31	15,5
Total	45	22,5

5.2.1 Incidência de morte em relação as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem

As características da mortalidade hospitalar entre 200 pacientes participantes do estudo estão apresentados na Figura 3 e Tabela 17 (Anexo A). Quando comparamos os pacientes que apresentaram EP fatal aos que tinham EP não-fatal, notamos que a incidência de morte hospitalar era mais freqüente nos pacientes com idade maior que 70 anos, 66,7 vs 51,6% (OR=1,9; IC95%=0,9-3,8; p=0,09) e nos que foram mais precocemente admitidos na UCO, 68,9 vs 54,2% (OR=1,9; IC95%=0,9-3,9; p=0,09).

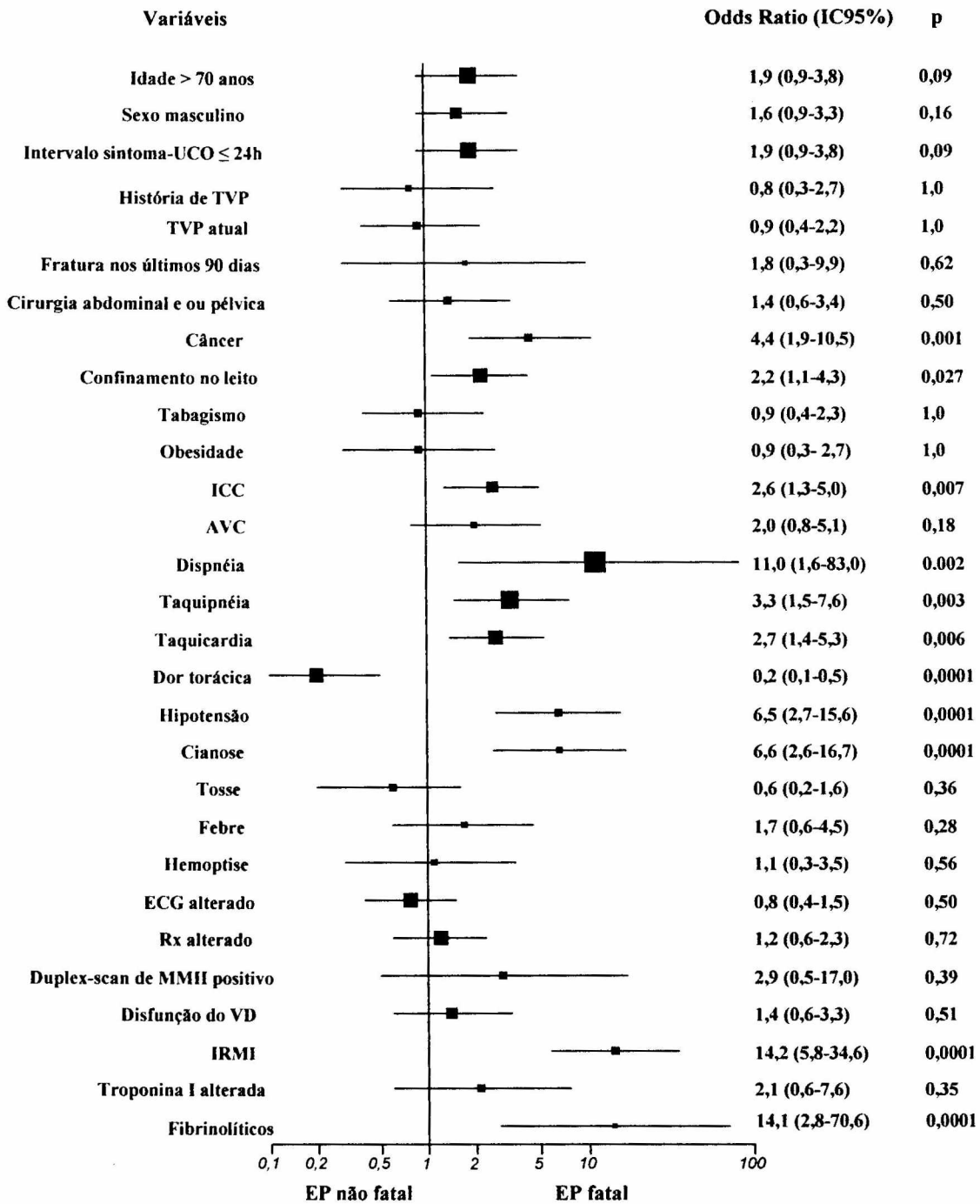


Figura 3 - Potenciais preditores prognósticos de mortalidade hospitalar em 200 pacientes com embolia pulmonar.

As análises correspondem ao número de participantes que apresentaram EP fatal e EP não-fatal. As Odds Ratio estão inseridas no gráfico (quadrados pretos com áreas aproximadamente proporcionais ao número de pacientes em cada potencial preditor), junto com o IC95% (linhas horizontais). Os quadrados à esquerda da linha vertical indicam os pacientes com EP não-fatal e à direita os pacientes com EP fatal, que é convencionalmente significativo ($p < 0,05$) dentro de um potencial preditor, caso a linha horizontal ou o quadrado não se sobreponham a linha vertical.

Diferiam de modo significativo em relação à presença de câncer, 28,8 vs 8,4% (OR=4,4; IC95%=1,9-10,5; p=0,001), maior confinamento no leito, 60,0 vs 40,6% (OR=2,2; IC95%=1,1-4,3; p=0,03), maior proporção de pacientes com insuficiência cardíaca, 51,1 vs 29,0% (OR=2,6; IC95%=1,3-5,0; p=0,007).

Quanto aos sinais e sintomas, a incidência de morte foi elevada nos pacientes com maior proporção de dispnéia 97,8 vs 80,0% (OR=11,0; IC95%=1,6-83,0; p=0,002) e menor entre os pacientes com relato de dor torácica 17,8 vs 51,0% (OR=0,2; IC95%=0,1-0,5; p=0,0001), e achados objetivos de taquipnéia 82,2 vs 58,1% (OR=3,3; IC95%=1,5-7,6; p=0,003), taquicardia 62,2 vs 38,1% (OR=2,7; IC95%=1,4-5,3; p=0,006), hipotensão 33,3 vs 6,5% (OR=4,4; IC95%=2,7-15,6; p=0,0001) e cianose 29,0 vs 5,8% (OR=6,6; IC95%=2,6-16,7; p=0,0001).

A mortalidade foi mais elevada nos pacientes com IRMI 46,7 vs 5,8% (OR=14,2; IC95%=5,8-34,6; p=0,0001), o mesmo ocorrendo entre os pacientes que fizeram uso de fibrinolíticos 15,6 vs 1,3% (OR=14,1; IC95%=2,8-70,6; p=0,0001).

A incidência de morte foi observada mais freqüentemente nos homens do que nas mulheres 48,5 vs 36,1% (OR=1,6; IC95%=0,9-3,3; p=0,16), embora não estatisticamente significativa, nos pacientes com antecedente de fratura de MMII nos últimos 90 dias, 4,4 vs 2,6% (OR=1,8; IC95%=0,3-9,9; p=0,62), em pacientes submetidos a cirurgia abdominal e ou pélvica 20,0 vs 14,8% (OR=1,4; IC95%=0,6-3,4; p=0,50) e nos portadores de acidente vascular cerebral 17,8 vs 9,7% (OR=2,0; IC95%=0,8-5,1; p=0,18).

5.2.2 Preditores independentes de morte no período hospitalar

Tendo como variável dependente a ocorrência de morte, foi ajustado um modelo de regressão logística com o objetivo de buscar um conjunto de variáveis independentes com maior poder de identificação do evento. Foram selecionadas a partir da análise univariada, as seguintes variáveis: gênero, intervalo sintoma-UCO ≤ 24 horas, câncer, confinamento no leito, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, dispnéia, taquipnéia, taquicardia, dor torácica, hipotensão, cianose, IRMI e utilização de fibrinolíticos. A análise de regressão logística (Figura 4 e Tabela 18) demonstrou que a redução na mortalidade hospitalar associada a presença de dor torácica permaneceu evidente mesmo depois do ajustamento para influência de outras características clínicas relevantes (OR=0,3; IC95%=0,1-0,7; p=0,01). Outras variáveis que estiveram associadas ao aumento de mortalidade e que permaneceram como preditores independentes e significativas da mortalidade hospitalar foram: câncer (OR=5,1; IC95%=1,7-15,3; p=0,003), ICC (OR=3,4; IC95%=1,4-8,3; p=0,008), IRMI (OR=9,5; IC95%=3,5-25,6; p=0,0001) e utilização de fibrinolíticos (OR=8,8; IC95%=1,5-53,4; p=0,02). Todas as tabelas a seguir são apresentadas no Anexo A.

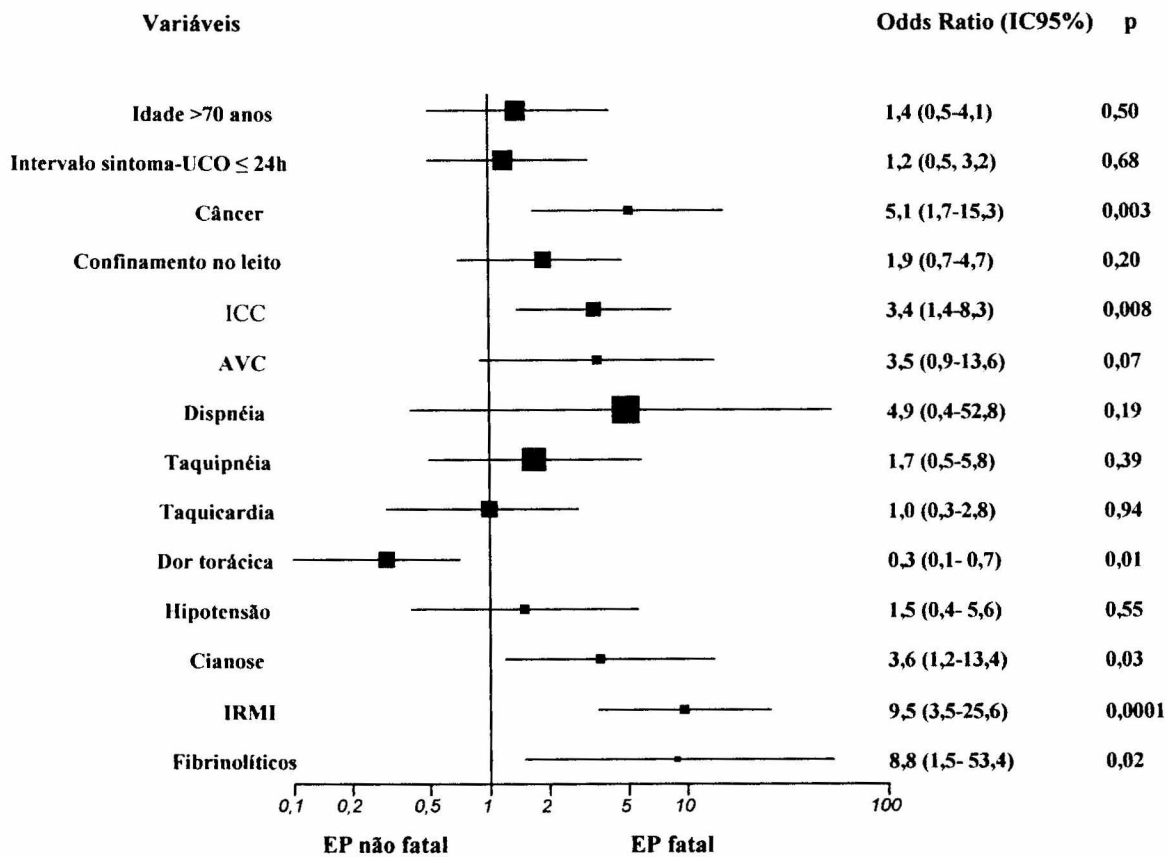


Figura 4 - Preditores independentes de mortalidade hospitalar em 200 pacientes com diagnóstico de embolia pulmonar.

Um segundo modelo de regressão logística foi construído para identificação de preditores no grupo de pacientes em que a definição diagnóstica foi estabelecida unicamente por métodos de imagem (cintilografia pulmonar de alta probabilidade ou tomografia helicoidal e arteriografia pulmonar compatível com defeitos de enchimento em artérias pulmonares). Estes 134 pacientes tiveram pela análise univariada identificadas variáveis potencialmente predictoras: idade, gênero, confinamento no leito, ICC, AVC, taquipnéia, dor torácica, hipotensão, cianose, utilização de fibrinolíticos. A análise de regressão logística (Figura 5 e Tabela 19) também demonstrou redução da mortalidade associada à presença de dor torácica (OR=0,1; IC95%=0,0-0,4; p=0,002). Outras variáveis que permaneceram como predictoras independentes da mortalidade hospitalar foram: confinamento no leito (OR=3,4; IC95%=1,1-10,8; p=0,04), ICC (OR=4,2; IC95%=1,4-12,5; p=0,009) e AVC (OR=4,9; IC95%=1,2-21,2; p=0,03).

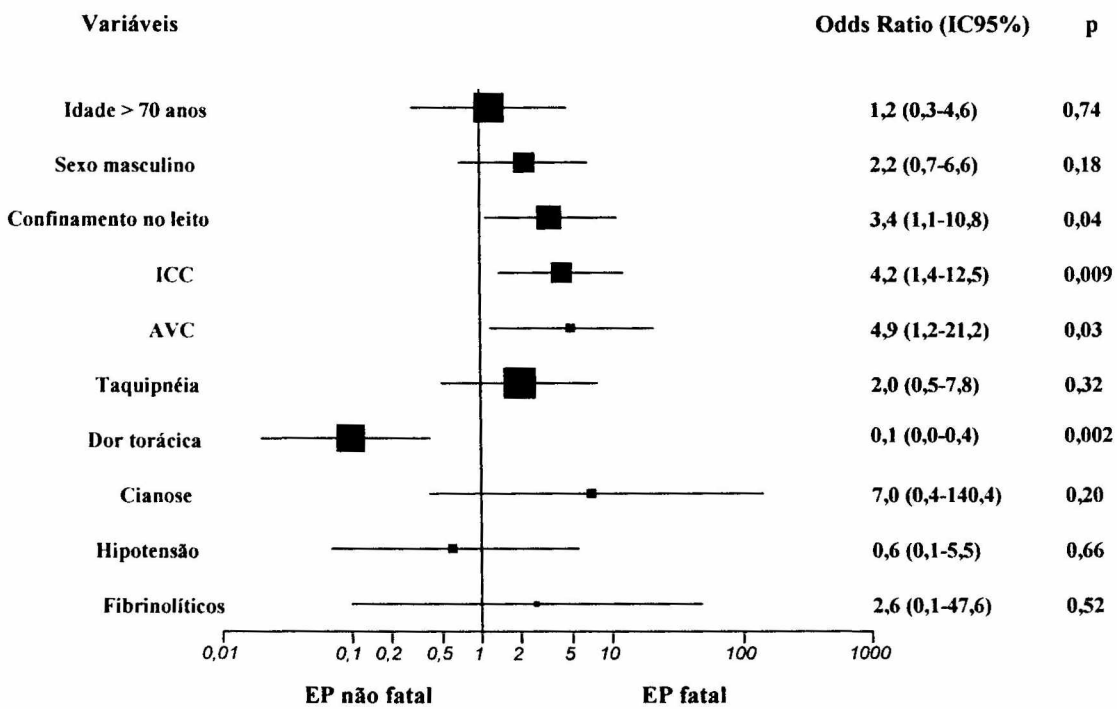


Figura 5 - Preditores independentes de mortalidade hospitalar em 134 pacientes com diagnóstico de embolia pulmonar estabelecido por métodos de imagem (tomografia, arteriografia e cintilografia pulmonar).

5.3 Mortalidade ao longo do seguimento

A distribuição da mortalidade no período foi de 45 pacientes (22,5%), no período hospitalar, 63 pacientes (32,5%) ao fim de três meses, 69 pacientes após de seis meses (35,6%), 81 pacientes ao término de um ano (41,8%) e no sexto ano (56,8%). A perda de seguimento neste período foi de 5% (Gráfico 4).

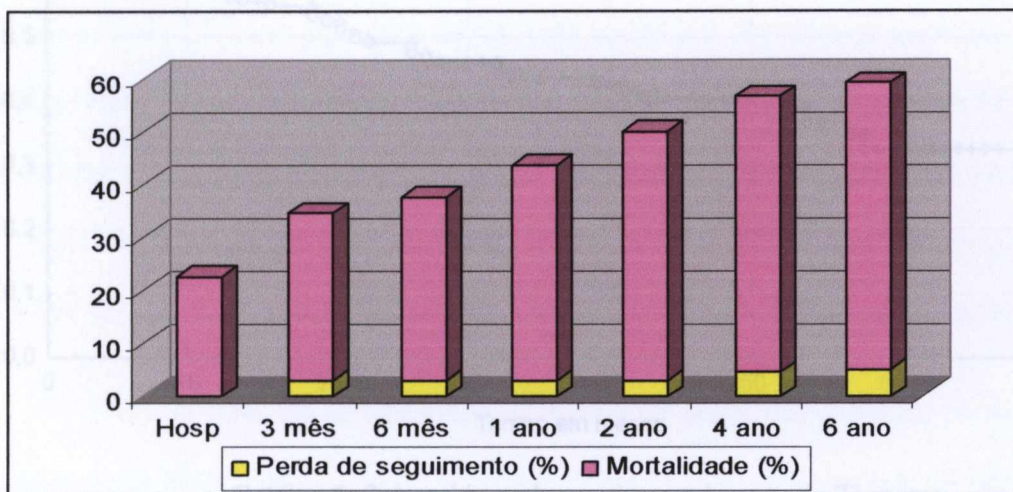


Gráfico 4 - Incidência de morte e perda de seguimento ao longo do estudo.

A taxa de sobrevivência global em seis anos, na amostra estudada, foi de 43%, com tempo médio de sobrevivência de 34 meses (IC95%=29-38), com mediana de 22 meses considerando que os dados foram limitados aproximadamente em 73 meses (Gráfico 5).

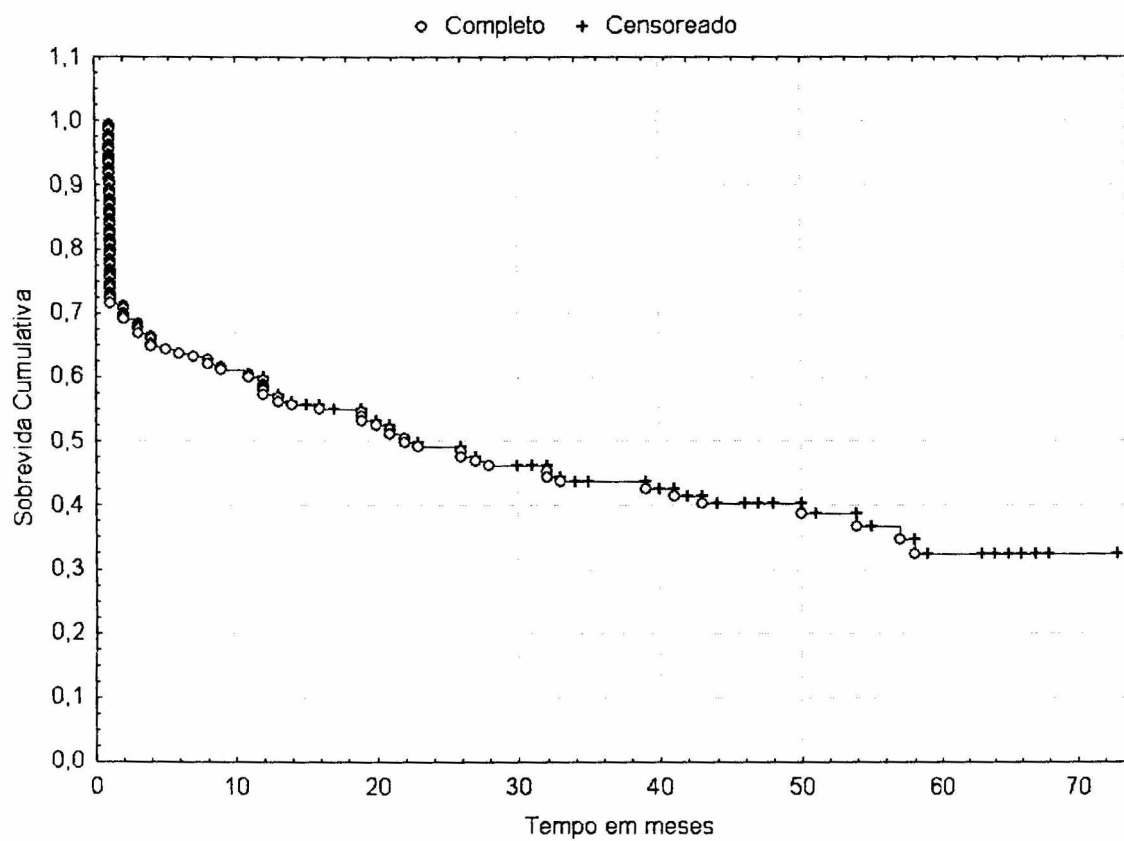


Gráfico 5. Sobrevida ao longo do seguimento de 73 meses.

5.3.1 Densidade de incidência de morte na EP

Na população do estudo, a incidência de morte foi de 262 por 10.000 pacientes/mês. A incidência foi mais alta nos pacientes com idade mais elevada (idade > 70 anos) do que nos mais jovens, 326 por 10.000 versus 198 por 10.000 pacientes/mês, respectivamente. A incidência também foi significativamente mais elevada nos portadores de câncer (1.285 vs 216 por 10.000 pacientes/mês), nos confinados no leito (327 vs 215 por 10.000 pacientes/mês), nos portadores de ICC (401 vs 205 por 10.000 pacientes/mês), nos que cursaram com: dispnéia (296 vs 138 por 10.000 pacientes/mês), taquipnéia (343 vs 166 por 10.000 pacientes/mês), taquicardia (394 vs 187 por 10.000 pacientes/mês), dor torácica (140 vs 439 por 10.000 pacientes/mês), hipotensão (883 vs 222 por 10.000 pacientes/mês), cianose (1.047 vs 224 por 10.000 pacientes/mês) ou tosse (117 vs 300 por 10.000 pacientes/mês).

Entre as variáveis de imagem, a incidência foi maior nos pacientes portadores de duplex-scan de MMII positivo para TVP com 353 por 10.000 pacientes/mês do que quando ele estava negativo 126 por 10.000 pacientes/mês, o mesmo ocorrendo nos pacientes com achado ao ecocardiograma de disfunção do ventrículo direito 290 versus 181 por 10.000 pacientes/mês. Nos pacientes com IRMI, a incidência verificada foi de 2.222 por 10.000 pacientes/mês contra 200 entre os pacientes sem esta limitação diagnóstica.

Entre os pacientes que fizeram uso de fibrinolíticos, a incidência foi de 1.270 por 10.000 pacientes/mês e naqueles que fizeram tratamento convencional com heparinas, a incidência foi de 246 por 10.000 pacientes/mês.

Os resultados detalhados são mostrados na Figura 6 (Odds Ratio com IC95%) e na Tabela 20.

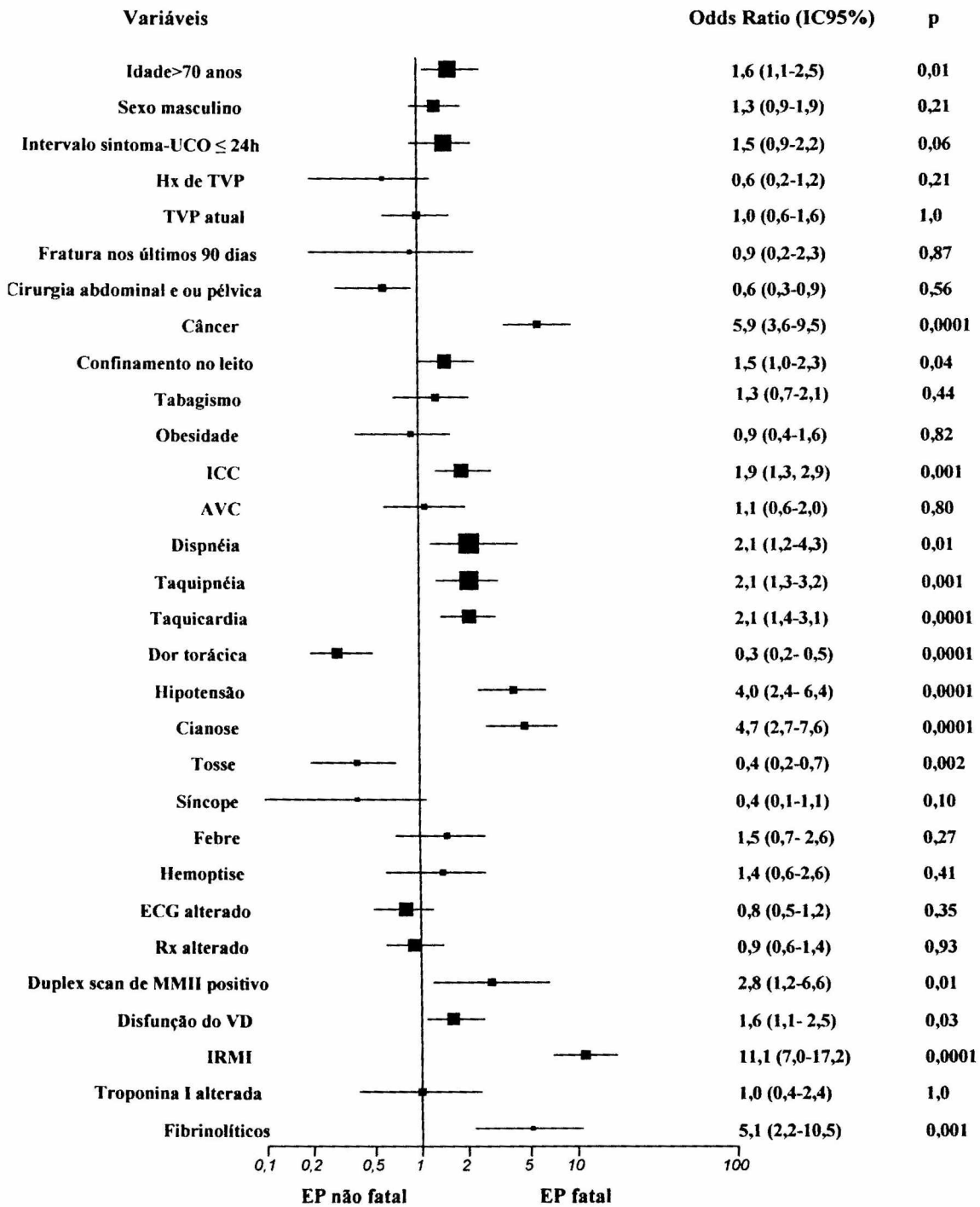


Figura 6 - Potenciais preditores prognósticos de mortalidade em até 73 meses.

5.3.2 Análise de sobrevida em relação as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem

Os fatores encontrados na análise univariada que estiveram associados com mortalidade ao teste log-rank estão na Tabela 21. A sobrevida foi menor entre os pacientes com idade > 70 anos quando comparados aos mais jovens com idade ≤ 70 anos (36,8% versus 51,2% respectivamente com $p=0,05$). Os cânceres estiveram fortemente associados a uma menor taxa de sobrevida (8%) em oposição aos pacientes sem esta condição (48,5%) com $p=0,00001$. A sobrevida entre os pacientes com e sem confinamento no leito foi de 32,9% versus 51,4% com $p=0,02$. Entre pacientes com ICC, a sobrevida foi de 27,3%, enquanto nos pacientes sem ICC foi de 51,6% ($p=0,002$). Outros fatores, como dispnéia, taquipnéia, taquicardia, hipotensão, cianose e tosse, estiveram associados significativamente com uma menor sobrevida, exceto dor torácica que teve efeito protetor em relação a mortalidade. Os pacientes com duplex-scan de MMII positivo para TVP tiveram uma sobrevida de 37%, enquanto os que não tinham esta condição, uma sobrevida de 65,6% com $p=0,03$, o mesmo ocorrendo entre os pacientes com IRMI, a sobrevida foi de 6,7% versus 50% dos que realizaram métodos de imagem. O tratamento com fibrinolítico esteve associado a uma redução na sobrevida (11,1%), quando comparado aos pacientes não-tratados (44,8%) com $p=0,004$.

5.3.3 Preditores independentes de morte no seguimento

Para determinar o impacto relativo dos preditores prognósticos, o modelo de Cox foi utilizado. Entraram neste modelo todas as variáveis com $p \leq 0,10$ na análise univariada, que contemplaram toda a coorte (Tabela 22). A Figura 7 mostra que a mortalidade em 73 meses esteve associada com câncer (HR=2,5; IC95%=1,5-4,0; $p=0,0001$), insuficiência cardíaca (HR=1,8; IC95%=1,2-2,7), cianose (HR=2,2; IC95%=1,3-3,6), impossibilidade de

realização de métodos de imagem (HR=2,6; IC95%=1,6-4,2; p=0,0001) e dor torácica (HR=0,5; IC95%=0,4-0,8).

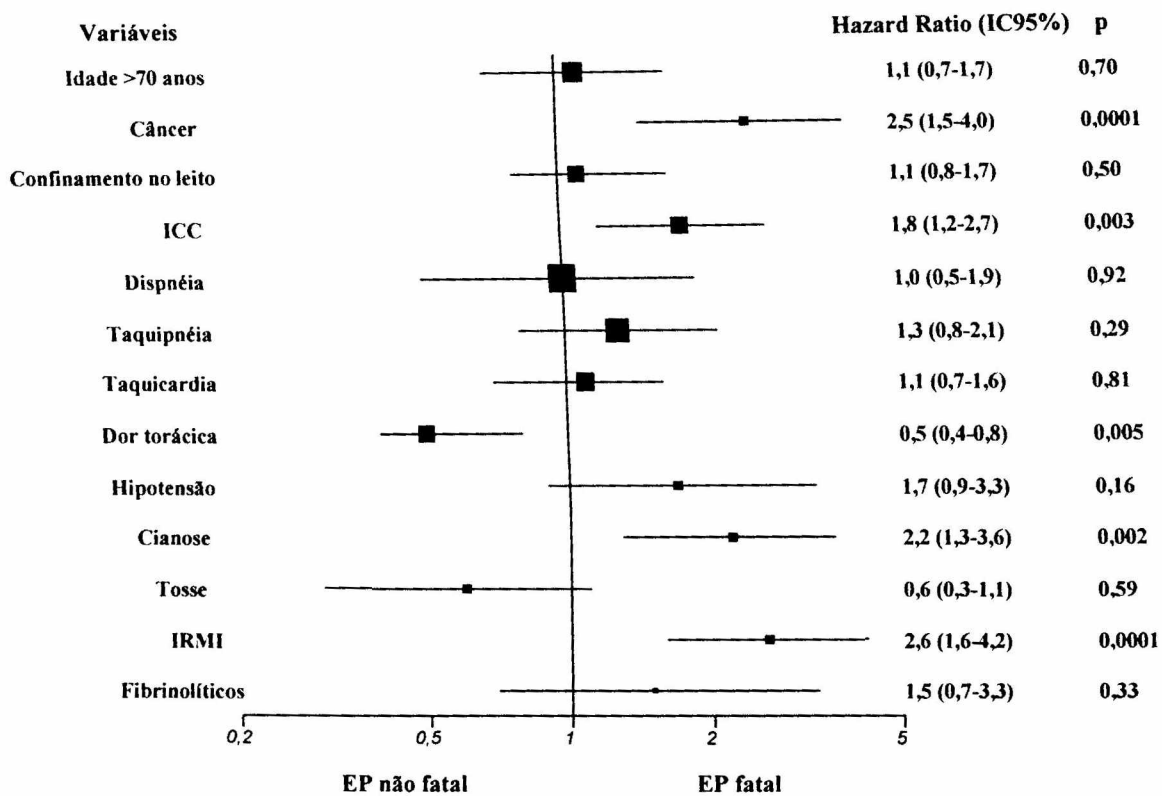


Figura 7 - Preditores independentes de mortalidade ao longo do seguimento de até 73 meses em pacientes com embolia pulmonar.

88,9% versus 100,0%, respectivamente. Os pacientes com hipotensão durante o internamento também cursaram com menor sobrevida livre de embolia recorrente (70,0%) em relação aos outros sem esta condição (92,7%), o mesmo acontecendo entre os pacientes com e sem cianose (62,7% versus 92,7%, respectivamente). Toda a análise univariada está na Tabela 23.

5.4.2 Preditores independentes de recorrência de EP não-fatal

As variáveis que permaneceram preditoras de recorrência de embolia sintomática não-fatal após a análise de regressão de Cox (Figura 8 e Tabela 24) foram: hipotensão (HR=8,1; IC95%=1,7-38,7; p=0,008), cianose (HR=7,4; IC95%=1,6-33,0) e idade > 70 anos (HR=3,8; IC95%=1,1-13,0; p=0,04). O intervalo sintoma-UCO menor ou igual a 24 horas esteve associado a uma menor ocorrência de eventos embólicos (HR=0,1; IC95%=0,0-0,4; p=0,002).

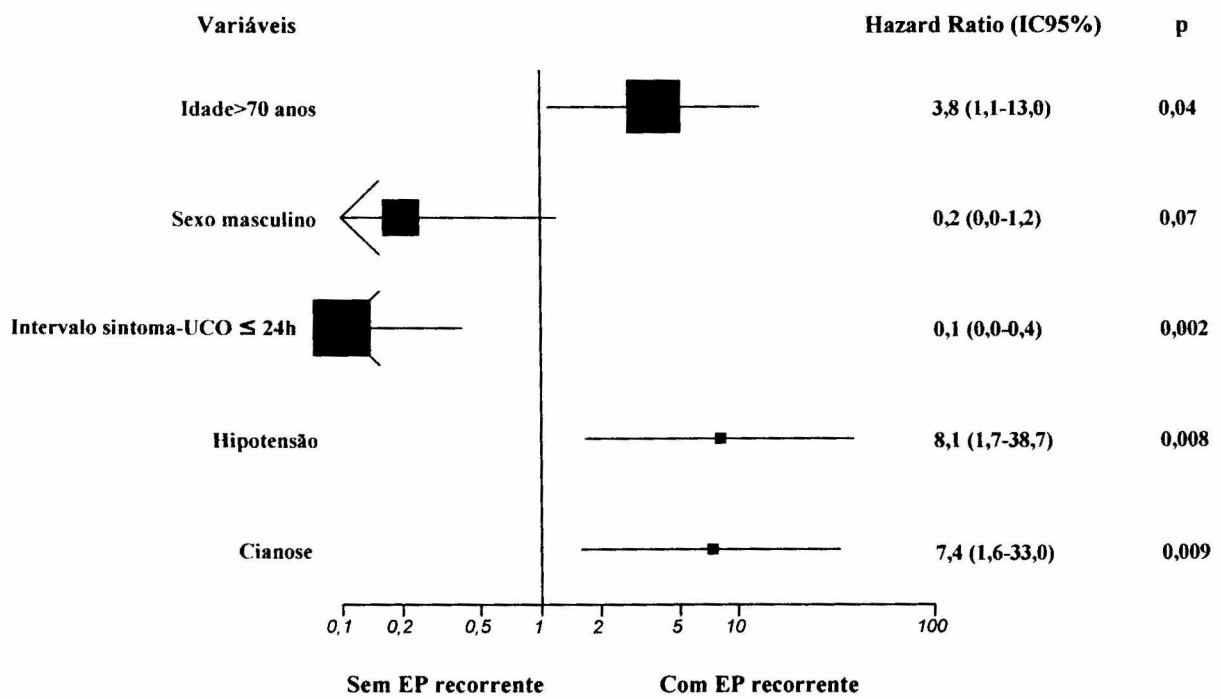


Figura 8 - Preditores independentes de embolia pulmonar recorrente no seguimento de até 73 meses.

6 DISCUSSÃO

6.1 Avaliação dos resultados

A embolia pulmonar continua sendo uma causa importante de morte hospitalar, a despeito da incorporação de novos métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas. Neste estudo realizado com 200 pacientes internados em um hospital terciário, a mortalidade hospitalar foi de 22,5%.

Informações sobre preditores prognósticos na EP a curto e longo prazos são relativamente escassas na literatura internacional, considerando o enorme impacto clínico desta entidade. Na revisão da literatura nacional realizada utilizando o sistemas, MEDLINE, LILACS, e bancos de teses on-line, não encontramos nenhum trabalho com características semelhantes àquelas aqui aplicadas.

A mortalidade observada é superior à maioria dos estudos. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 8% no estudo UPET¹¹², 11,4% no ICOPER¹¹³ e 9,5% no PIOPED¹. A maioria destes estudos incluiu uma população mais selecionada e estável do ponto de vista hemodinâmico, quando comparada com o presente estudo.

Por outro lado, o MAPPET¹⁵ e o estudo de Gulba et al.⁴⁸, com uma população incluindo pacientes instáveis e com limitações para uma maior investigação diagnóstica, encontraram taxas de mortalidade 22% e 33%, respectivamente.

No modelo de regressão multivariada, as presenças de câncer e ICC estiveram associadas a um maior risco. O câncer, além de ser um fator de risco para o desenvolvimento do TEV, afeta o sistema de coagulação sanguínea¹¹⁴. A ICC favorece a estase venosa, que por sua vez, ativa fatores pró-coagulantes¹¹⁵. Esses efeitos podem propiciar uma maior carga trombótica e a persistência de episódios de EP recorrentes, associando-se a um prognóstico

mais sombrio³⁴. Segundo Bell et al.¹¹⁶, pacientes com ICC, ou doença cardiorrespiratória prévia, um êmbolo de pequeno volume pode produzir mais repercussão do que êmbolos maiores em outros indivíduos sem estas condições. No nosso estudo, 34% dos pacientes apresentavam doença cardíaca pré-existente e 13% neoplasias malignas.

Em contraste, a presença de dor torácica foi aparentemente protetora contra a ocorrência de morte. É conhecido que a EP pode se manifestar sobre três formas: síndrome do infarto pulmonar, síndrome da dispnéia e síndrome do colapso circulatório, em ordem crescente de gravidade. Delas, a síndrome do infarto pulmonar, caracterizada por dor torácica e episódios de hemoptise, é a que apresenta menor taxa de mortalidade, por estar associada a embolias pequenas e periféricas. Não podemos, contudo, descartar a possibilidade que a própria dor seja um fator que leve o paciente a procurar atendimento médico mais precoce, e com isso estar menos vulnerável a episódios de EP recorrentes, alguns deles associados com elevada mortalidade⁹⁰.

A presença de cianose esteve, no modelo multivariado, associada a um risco aumentado de morte, podendo indicar uma maior proporção de pacientes com embolias submaciaças e maciaças, que afetam em maior magnitude a hemodinâmica e compromete as trocas respiratórias. As alterações nas trocas são influenciadas pelo tamanho dos vasos embolizados (tamanho do defeito inicial) e status hemodinâmico prévio¹¹⁷. É conhecido que a mortalidade está associada a um maior comprometimento da área vascular pulmonar acometida. Alpert et al.³⁹ demonstraram que a presença de obstrução vascular na arteriografia maior que 50% estava associada a uma mortalidade hospitalar de 16%, porém se esta obstrução fosse menor, a mortalidade não passava de 5%.

Não é incomum no mundo “real” que a confirmação da EP aguda com métodos de imagem encontre dificuldades para ser estabelecida, decorrente da instabilidade

hemodinâmica apresentada por muitos pacientes. Konstantinides et al¹¹⁸ relataram, que em seu estudo, 21% dos pacientes não realizaram cintilografia ou arteriografia para confirmação da EP, a despeito ser recomendada pelo protocolo do estudo.

Kasper et al.¹⁵ reportaram que os estudos angiográficos e cintilográficos eram fortemente dependentes da gravidade clínica e instabilidade hemodinâmica. Os pacientes com diagnóstico de EP estabelecido apenas em bases clínicas, devido a limitações de investigação diagnóstica, estiveram associados a um pior prognóstico hospitalar.

Neste trabalho, constatamos que a IRMI esteve, de forma independente, associada ao desfecho morte com um risco elevado (OR-9,8), quando comparado aos pacientes que não apresentavam esta limitação. Previamente, nenhum outro estudo havia avaliado o peso desta variável em relação a outros preditores de mortalidade. Esta informação pode ter particular importância na estratificação de risco dos pacientes, bem como na identificação de possíveis candidatos a terapêutica fibrinolítica.

A despeito do achado de 42% de disfunção do ventrículo direito entre os nossos pacientes, a utilização de fibrinolíticos foi baixa (4,5%), sendo inferior ao ICOPER¹⁴ com 13% e ao MAPPET¹⁵ com 48%. A utilização desta terapêutica esteve fortemente associada à ocorrência de morte. Por ser este um estudo observacional, os risco dos pacientes que usaram ou não fibrinolíticos não eram necessariamente semelhantes, portanto a menor sobrevida dos pacientes que fizeram uso do tratamento, não pode ser imputada ao mesmo, e possivelmente as diferenças das populações. Análise do perfil dos nove pacientes revela que o uso freqüentemente foi tardio (mais de 14 dias), fator preditivo conhecido de menor eficácia do fibrinolítico¹¹⁹, associado a manobras de reanimação cardiorrespiratória.

Muitos dos nossos achados foram consistentes com dados previamente observados em pacientes com EP. No estudo ICOPER¹¹³, a ICC foi também encontrada como preditor

independente de morte. Heit et al.⁹⁴ e Ribeiro et al.¹²⁰ constataram forte associação entre a presença de câncer e a mortalidade durante o período intra-hospitalar. Nossos dados suportam que EP está freqüentemente associada a doenças em estágio avançado.

O presente estudo também seguiu pacientes com EP por um período de 12 a 73 meses, após o episódio agudo. O cômputo das mortes hospitalares e as ocorridas ao longo do seguimento de 12 meses estiveram próximos de 40%. Após a dedução dos óbitos hospitalares, a mortalidade até o final do estudo alcançou 34,1%.

Outro estudo referiu taxa de mortalidade semelhante ao nosso, Hall et al.¹²¹ estudando a sobrevivência após episódio de EP, ao longo de um seguimento de um até nove anos, encontraram 32% de mortalidade.

A mortalidade tardia foi mais alta entre os nossos pacientes portadores de doenças cardíacas, com um risco duas vezes maior do que pacientes sem esta condição, o mesmo sendo visto nos pacientes com câncer com um risco de morte de até três vezes.

Muitas das mortes no seguimento tardio são atribuídas à progressão das doenças adjacentes. Hall et al.¹²¹ identificaram que a maioria dos eventos no seu material ocorreu entre pacientes portadores de doenças cardiopulmonares ou neoplasias, estes mesmos resultados foram encontrados por vários outros autores^{98, 113, 120, 122, 123}.

IRMI e cianose permaneceram como preditoras independentes de mortalidade também no período tardio, indicando possivelmente um grupo selecionado de pacientes mais graves, ou de EP que não se resolveram no período hospitalar. Estes dados são consistentes com os achados de Murphy et al.¹²⁴, que atribuíram a mortalidade tardia dos pacientes à não resolução completa do quadro arterial ou persistência de EP recorrentes.

Um preditor que se manteve também no seguimento tardio foi dor torácica, com sua característica protetora em relação ao desfecho morte.

A recorrência de embolia sintomática não-fatal foi identificada em 13 dos 147 pacientes remanescentes (8,8%). A maioria dos eventos ocorreu no primeiro ano do diagnóstico (5%). Estes resultados são consistentes com vários outros estudos, que demonstraram taxas de recorrência de 2 a 19%^{12, 122, 125-130}.

Douketis et al.¹²⁸, estudando dados obtidos por uma meta-análise, encontraram uma taxa de tromboembolismo recorrente de 4,1% no período de três meses.

As taxas mais elevadas de recorrência foram encontradas nos estudos baseados em imagem para detecção do evento, diferentemente de outros, que se fundamentaram na recorrência do aparecimento de novos sintomas clínicos. Os achados do nosso trabalho sugerem que a recorrência da embolia sintomática ocorra em um pequeno número de pacientes tratados de modo adequado ao longo do seguimento.

No nosso estudo, o risco de recorrência de embolia pulmonar esteve associado à idade mais avançada. De forma discrepante, Murin et al.¹²⁹ descreveram que este risco diminuía com o avançar da idade.

Apesar de plausível, do ponto de vista fisiopatológico, a presença de doença cardíaca não esteve associado a um maior risco de EP recorrente. O resultado da regressão de Cox neste estudo foi semelhante ao encontrado por Murin et al.¹²⁹, que não demonstraram ser estas condição um forte preditor de EP recorrente.

Os outros preditores de recorrência de embolia pulmonar sintomática não-fatal foram a presença de hipotensão, cianose e intervalo sintoma-admissão na unidade coronariana menor ou igual a 24h, sugerindo que estas variáveis estejam associadas a embolias maiores, com uma maior carga trombótica durante o evento índice, com resolução parcial do quadro de trombose venosa profunda com recorrência posterior.

6.2 Limitações e questões futuras

Uma das limitações deste estudo é que ele foi realizado em único centro hospitalar, mais precisamente em unidade de terapia intensiva. Por ser um estudo observacional, o viés de seleção não pode ser excluído.

Na análise de regressão e no modelo de Cox, foram escolhidas variáveis prognósticas estatisticamente significativas na avaliação univariada e clinicamente relevantes, mas não tivemos a pretensão de eliminar por completo potenciais confundidores conhecidos ou desconhecidos.

Por outro lado, estas limitações representam também a força deste estudo, ao demonstrar a prática médica no mundo “real”, de um número expressivo de pacientes com elevado seguimento após a alta hospitalar.

Os resultados observados levantam questões importantes sobre os preditores prognósticos na embolia pulmonar, que poderão ser explorados em estudos futuros, com

elevado número de pacientes e contemplando múltiplos centros hospitalares, permitindo assim uma maior generalização dos resultados.

7 CONCLUSÕES

1. A embolia pulmonar em nosso meio apresenta características sócio-demográficas similares a encontradas na literatura internacional.
2. Devido à gravidade do quadro clínico, elevada proporção de pacientes não pode realizar métodos diagnósticos por imagem e, conseqüentemente, a não realização destes exames mostrou-se preditora de elevada mortalidade.
3. O prognóstico foi fortemente influenciado pela instabilidade hemodinâmica, no momento da apresentação do quadro clínico.
4. Os preditores independentes que influenciaram tanto na mortalidade hospitalar como a longo prazo foram insuficiência cardíaca, câncer e presença de dor torácica.
5. Identificação de fatores prognósticos proporciona uma oportunidade singular para o planejamento de estudos em pacientes com embolia pulmonar, identificando pacientes de alto risco que poderiam beneficiar-se de uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais agressiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. **JAMA**, v.263, p.2753-9, 1990.
- 2 DALEN, J. E.; DEXTER, L. Diagnosis and management of massive pulmonary embolism. **Dis Mon**, 1-34, 1967.
- 3 ANDERSON, F. A., JR., 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**, v.151, p.933-8, 1991.
- 4 NAKAMURA, M., et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. **Clin Cardiol**, v.24, p.132-8, 2001.
- 5 BARRITT, D. W.; JORDAN, S. C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. **Lancet**, v.1, p.1309-12, 1960.
- 6 DALEN, J. E.; ALPERT, J. S. Natural history of pulmonary embolism. **Prog Cardiovasc Dis**, v.17, p.259-70, 1975.
- 7 MORRELL, M. T.; DUNNILL, M. S. The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. **Br J Surg**, v.55, p.347-52, 1968.
- 8 COON, W. W. The spectrum of pulmonary embolism: twenty years later. **Arch Surg**, v.111, p.398-402, 1976.
- 9 MENNA-BARRETO, S., et al. Tromboembolia pulmonar em necropsias no Hospital de Porto Alegre, 1985-1995. **J Pneumol**, v.23, p.131-6, 1997.
- 10 MAFFEI, F. H., et al. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. **Rev Ass Med Bras**, v.26, p.7-10, 1980.
- 11 MESQUITA, C. T., et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. Clinical diagnosis versus pathological confirmation. **Arq Bras Cardiol**, v.73, p.255-8, 1999.
- 12 PARASKOS, J. A., et al. Late prognosis of acute pulmonary embolism. **N Engl J Med**, v.289, p.55-8, 1973.

- 13 The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. **Circulation**, v.47, p.II1-108, 1973.
- 14 GOLDHABER, S. Z., VISANI, L.; DE ROSA, M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). **Lancet**, v.353, p.1386-9, 1999.
- 15 KASPER, W., et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. **J Am Coll Cardiol**, v.30, p.1165-71, 1997.
- 16 HULL, J. **An essay on phlegmasia dolens**. 1800, f. - R & W Dean, Manchester.
- 17 ANNING, S. T. The historical aspects of venous thrombosis. **Medical History**, v.1, p.28-37, 1957.
- 18 POPKIN, R. J., **The post-thrombophlebitic syndrome**. Springfield: 1962.
- 19 DEXTER, L.; FOLCH-PI, W. Venous thrombosis. An account of the first documented case. v.228, p.195-6, 1974.
- 20 MANNUCCI, P. M.; POLLER, L. Venous thrombosis and anticoagulant therapy. **Br J Haematol**, v.114, p.258-70, 2001.
- 21 WISEMAN, R. Several Chirurgical Treatises. **Norton and Maccock, London**, p. 64, 1676.
- 22 VIRCHOW, R. Phlogose und Thrombose im Gefässsystem. **Gesammelte Abhandlungen Zur Wissenschaftlichen Medica**, 458-635, 1856.
- 23 EGEBERG, O. Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. **Thromb Diath Haemorrh**, v.13, p.1965.
- 24 MCLEAN, J. The thromboplastic action of cephalian. **American Journal of Physiology**, v.41, p.250-7, 1916.
- 25 JORPES, E. The chemistry of heparin. **Biochem J**, v.29, p.1817, 1935.

- 26 CAMPBELL, H. A.; LINK, K. P. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. **Journal of Biological Chemistry**, v.138, p.21-33, 1941.
- 27 SILVERSTEIN, M. D., et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. **Arch Intern Med**, v.158, p.585-93, 1998.
- 28 KNIFFIN, W. D., JR., et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. **Arch Intern Med**, v.154, p.861-6, 1994.
- 29 CUSHMAN, M., TSAI, A.; HECKBERT, S. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). **Thromb Haemost**, v.86, p.OC2349, 2001.
- 30 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**, v.83, p.657-60, 2000.
- 31 SILVA, M. C. Estudo da prevalência da embolia pulmonar em Minas Gerais e sua projeção para o Brasil; análise baseada em 2.331.353 internações. **Cir Vasc Angiol**, v.13, p.27-31, 1997.
- 32 Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. **Eur Heart J**, v.21, p.1301-36, 2000.
- 33 FERRARI, E., et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. **Eur Heart J**, 685-91, 1997.
- 34 GOLDHABER, S. Z.; RIDKER, P. M., **Thrombosis and Thromboembolism**. New York: Marcel Dekker, 2002. 365
- 35 NICOLAIDES, A. N., KAKKAR, V. V.; FIELD, E. S. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. **Br J Radiol**, v.44, p.1971.

- 36 SASAHARA, A. A., SHARMA, G. V.; PARISI, A. F. New developments in the detection and prevention of venous thromboembolism. **Am J Cardiol**, v.43, p.1214-24, 1979.
- 37 JEFFERY, P. C., IMMELMAN, E. J.; BENATAR, S. R. Deep-vein thrombosis and pulmonary embolism - an assessment of the accuracy of clinical diagnosis. **S Afr Med J**, v.57, p.643-6, 1980.
- 38 MCINTYRE, K. M.; SASAHARA, A. A. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. **Chest**, v.65, p.534-43, 1974.
- 39 ALPERT, J. S., et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. **JAMA**, v.236, p.1477-80, 1976.
- 40 DALEN, J. E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. **Chest**, v.122, p.1440-56, 2002.
- 41 ANDRADE, Z. A.; ANDRADE, S. G. Patologia. In: BRENER, Z. A. e ANDRADE, Z. A. Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979. p.199.
- 42 OLIVEIRA, J. M. Tromboses cardíacas e tromboembolismo. In: CANÇADO, S. R. e CHUSTER, M. Cardiopatia Chagásica. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, 1985.
- 43 ANDRADE, Z. A.; SADIGURSKY, M. Tromboembolismo em chagásicos sem insuficiência cardíaca. **Gaz Med Bahia**, v.71, p.1971.
- 44 DOUKETIS, J. D., et al. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? **The American Journal of Medicine**, v.110, p.515-603, 2001.
- 45 ALLISON, P. R., DUNNILL, M. S.; MARSHALL, R. Pulmonary Embolism. **Thorax**, v.1, p.1309-12, 1960.
- 46 MILLER, G. A., HALL, R. J.; PANETH, M. Pulmonary embolectomy, heparin, and streptokinase: their place in the treatment of acute massive pulmonary embolism. **Am Heart J**, v.93, p.568-74, 1977.

- 47 GREENFIELD, L. J. Current indications for and results of Greenfield filter placement. **J Vasc Surg**, v.1, p.502-4, 1984.
- 48 GULBA, D. C., et al. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. **Lancet**, v.343, p.576-7, 1994.
- 49 JATENE, F. B. **Tratamento cirúrgico do tromboembolismo pulmonar crônico: análise de resultados imediatos e tardios**. 1997, 71 f f. Tese de Livre Docente - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 50 JATENE, F. B., PÊGO-FERNANDES, P. M.; OVEDA, S. Tratamento cirúrgico da embolia pulmonar crônica: análise da experiência inicial. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v.10, p.70-6, 1995.
- 51 Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. Preliminary results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). **Chest**, v.107, p.33S-8S, 1995.
- 52 MINIATI, M., et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. **Am J Respir Crit Care Med**, v.159, p.864-71, 1999.
- 53 WILSON, J. E., 3RD, et al. Spontaneous fibrinolysis in pulmonary embolism. **J Clin Invest**, v.50, p.474-80, 1971.
- 54 SIJENS, P. E.; OUDKERK, M. Exclusion of pulmonary embolism using quantitative plasma D-dimer assays. **Clin Lab**, v.47, p.321-6, 2001.
- 55 GINSBERG, J. S., et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. **Ann Intern Med**, v.129, p.1006-11, 1998.
- 56 KASPER, W., et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. **Heart**, v.77, p.346-9, 1997.
- 57 ADAMS, J. E., 3RD, et al. Elevations of CK-MB following pulmonary embolism. A manifestation of occult right ventricular infarction. **Chest**, v.101, p.1203-6, 1992.

- 58 MEYER, T., et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. **J Am Coll Cardiol**, v.36, p.1632-6, 2000.
- 59 FERRARI, E., et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. **Chest**, v.111, p.537-43, 1997.
- 60 STEIN, P. D., et al. Usefulness of noninvasive diagnostic tools for diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with a normal chest radiograph. **Am J Cardiol**, v.67, p.1117-20, 1991.
- 61 WORSLEY, D. F., et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. **Radiology**, v.189, p.133-6, 1993.
- 62 ELLIOTT, C. G., et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. **Chest**, v.118, p.33-8, 2000.
- 63 KEARON, C., GINSBERG, J. S.; HIRSH, J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. **Ann Intern Med**, v.129, p.1044-9, 1998.
- 64 PRANDONI, P., et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. **Circulation**, v.88, p.1730-5, 1993.
- 65 GRIFONI, S., et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. **Am J Cardiol**, v.82, p.1230-5, 1998.
- 66 PERRIER, A., et al. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. **Int J Cardiol**, v.65, p.101-9, 1998.
- 67 MINIATI, M., et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. **Am J Med**, v.110, p.528-35, 2001.
- 68 NILSSON, T., CARLSSON, A.; MARE, K. Pulmonary angiography: A safe procedure with modern contrast media and technique. **Eur Radiol**, v.8, p.86-9, 1998.

- 69 GREENSPAN, R. H. Pulmonary angiography and the diagnosis of pulmonary embolism. **Prog Cardiovasc Dis**, v.37, p.93-105, 1994.
- 70 NILSSON, T., et al. Validity of pulmonary cine arteriography for the diagnosis of pulmonary embolism. **Eur Radiol**, v.9, p.276-80, 1999.
- 71 DE NARDO, G. L., et al. The ventilatory lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. **N Engl J Med**, v.87, p.775-81, 1970.
- 72 MINIATI, M., et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). **Am J Respir Crit Care Med**, v.154, p.1387-93, 1996.
- 73 NILSSON, T., MARE, K.; CARLSSON, A. Value of structured clinical and scintigraphic protocols in acute pulmonary embolism. **J Intern Med**, v.250, p.213-8, 2001.
- 74 HENSCHKE, C. I., MATEESCU, I.; YANKELEVITZ, D. F. Changing practice patterns in the workup of pulmonary embolism. **Chest**, v.107, p.940-5, 1995.
- 75 ROSEN, M. P., SANDS, D. Z.; KUNTZ, K. M. Physicians' attitudes toward misdiagnosis of pulmonary embolism: a utility analysis. **Acad Radiol**, v.7, p.14-20, 2000.
- 76 REMY-JARDIN, M., et al. Central pulmonary thrombembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with single-breath hold technique - comparison with pulmonary angiography. **Radiology**, v.185, p.1992.
- 77 RATHBUN, S. W., RASKOB, G. E.; WHITSETT, T. L. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. **Ann Intern Med**, v.132, p.227-32, 2000.
- 78 MULLINS, M. D., et al. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. **Arch Intern Med**, v.160, p.293-8, 2000.
- 79 GOTTSATER, A., et al. Clinically suspected pulmonary embolism: is it safe to withhold anticoagulation after a negative spiral CT? **Eur Radiol**, v.11, p.65-72, 2001.

- 80 REITTNER, P., et al. Pulmonary embolism: comparison of gadolinium-enhanced MR angiography with contrast-enhanced spiral CT in a porcine model. **Acad Radiol**, v.8, p.343-50, 2001.
- 81 OUDKERK, M., et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. **Lancet**, v.359, p.1643-7, 2002.
- 82 GUPTA, A., et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. **Radiology**, v.210, p.353-9, 1999.
- 83 MEANEY, J. F., et al. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. **N Engl J Med**, v.336, p.1422-7, 1997.
- 84 NEUHAUS, A., BENTZ, R. R.; WEG, J. G. Pulmonary embolism in respiratory failure. **Chest**, v.73, p.460-5, 1978.
- 85 GOLDHABER, S. Z., et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. **Am J Med**, v.73, p.822-6, 1982.
- 86 STEIN, P. D.; HENRY, J. W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. **Chest**, v.108, p.978-81, 1995.
- 87 RYU, J. H., OLSON, E. J.; PELLIKKA, P. A. Clinical recognition of pulmonary embolism: problem of unrecognized and asymptomatic cases. **Mayo Clin Proc**, v.73, p.873-9, 1998.
- 88 JERJES-SANCHEZ, C., et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. **J Thromb Thrombolysis**, v.2, p.227-9, 1995.
- 89 DALEN, J. E., ALPERT, J. S.; HIRSCH, J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? **Arch Intern Med**, v.157, p.2550-6, 1997.
- 90 GOLDHABER, S. Z. Pulmonary embolism. **N Engl J Med**, v.339, p.93-104, 1998.

- 91 VOLSCHAN, A. **Embolia pulmonar: registro multicêntrico da prática clínica em hospitais terciários**. 2002, 89 f. Mestrado em Cardiologia - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- 92 HEIT, J. A., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. **Arch Intern Med**, v.160, p.809-15, 2000.
- 93 HANSSON, P. O., SORBO, J.; ERIKSSON, H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. **Arch Intern Med**, v.160, p.769-74, 2000.
- 94 HEIT, J. A., et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. **Arch Intern Med**, v.160, p.761-8, 2000.
- 95 SCHULMAN, S., et al. A Comparison of Six Weeks with Six Months of Oral Anticoagulant Therapy after a First Episode of Venous Thromboembolism. **N Engl J Med**, v.332, p.1661-5, 1995.
- 96 PINEDE, L., et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. **Circulation**, v.103, p.2453-60, 2001.
- 97 KONSTANTINIDES, S., et al. Association Between Thrombolytic Treatment and the Prognosis of Hemodynamically Stable Patients With Major Pulmonary Embolism : Results of a Multicenter Registry. **Circulation**, v.96, p.882-8, 1997.
- 98 HEIT, J. A., et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. **Arch Intern Med**, v.159, p.445-53, 1999.
- 99 SIDDIQUE, R. M., et al. Race and sex differences in long-term survival rates for elderly patients with pulmonary embolism. **Am J Public Health**, v.88, p.1476-80, 1998.
- 100 DOUKETIS, J. D., et al. Clinical Risk Factors and Timing of Recurrent Venous Thromboembolism During the Initial 3 Months of Anticoagulant Therapy. **Arch Intern Med**, v.160, p.3431-6, 2000.

- 101 MILLER, G. A., et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. **Br Heart J**, v.33, p.616, 1971.
- 102 ALPERT, J. S., et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. **JAMA**, v.236, p.1477-80, 1976.
- 103 HOWARTH, D., et al. 99mTc technegas ventilation and perfusion lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolus. **J Nucl Med**, v.40, p.579-84, 1999.
- 104 LUALDI, J. C.; GOLDHABER, S. Z. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. **Am Heart J**, v.130, p.1276-82, 1995.
- 105 GRIFONI, S., et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. **Circulation**, v.101, p.2817-22, 2000.
- 106 GIANNITSIS, E., et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. **Circulation**, v.102, p.211-7, 2000.
- 107 MONREAL, M., et al. Recurrent pulmonary embolism. A prospective study. **Chest**, v.95, p.976-9, 1989.
- 108 WOLFE, M. W., et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. **Am Heart J**, v.127, p.1371-5, 1994.
- 109 GOLDHABER, S. Z., et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. **Lancet**, v.341, p.507-11, 1993.
- 110 AGNELLI, G., BECATTINI, C.; KIRSCHSTEIN, T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. **Arch Intern Med**, v.162, p.2537-41, 2002.
- 111 LWANGA, S. K.; LEMESHOW, S., **Sample size determination in health studies: A practical manual**. Geneve: World Health Organization, 1991. 80
- 112 Urokinase in pulmonary embolism. **Lancet**, v.1, p.1427-8, 1973.

- 113 GOLDHABER, S. Z.; VISANI, L. The International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. **Chest**, v.108, p.302-4, 1995.
- 114 GORDON, S. G., FRANKS, J. J.; LEWIS, B. Cancer procoagulant: A factor activating procoagulant from malignant tissue. **Thromb Res**, v.6, p.127-37, 1975.
- 115 YAMAMOTO, K., et al. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v.26, p.1757-8, 1995.
- 116 BELL, W., GENTON, E.; SASAHARA, A. A. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. **The American Journal of Medicine**, v.62, p.355-60, 1977.
- 117 MENENDEZ, R., NAUFFAL, D.; CREMADES, M. J. Prognostic factors in restoration of pulmonary flow after submassive pulmonary embolism: a multiple regression analysis. **Eur Respir J**, v.11, p.560-4, 1998.
- 118 KONSTANTINIDES, S., et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. **Circulation**, v.97, p.1946-51, 1998.
- 119 PARKER, J. A., et al. Lung scan evaluation of thrombolytic therapy for pulmonary embolism. **J Nucl Med**, v.36, p.364-8, 1995.
- 120 RIBEIRO, A., et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. **Am Heart J**, v.134, p.479-87, 1997.
- 121 HALL, R., SUTTON, G.; KERR, I. Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. **Br. Heart J.**, v.39, p.1128-34, 1977.
- 122 CARSON, J. L., et al. The clinical course of pulmonary embolism. **N Engl J Med**, v.326, p.1240-5, 1992.
- 123 KONSTANTINIDES, S. [Current status of diagnosis and therapy of acute pulmonary embolism]. **Herz**, v.24, p.411-20, 1999.

- 124 MURPHY, M.; BULLOCH, R. Factors influencing the restoration of blood flow following pulmonary embolization as determined by angiography and scanning. **Circulation**, v.38, p.1116-26, 1968.
- 125 Urokinase pulmonary embolism trial. Phase I results: a cooperative study. **JAMA**, v.214, p.2163-72, 1970.
- 126 HALL, R. J., SUTTON, G. C.; KERR, I. H. Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. **Br Heart J**, v.39, p.1128-34, 1977.
- 127 THE COLUMBUS INVESTIGATORS. Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolism. **N Engl J Med**, v.337, p.657-62, 1997.
- 128 DOUKETIS, J. D., et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. **JAMA**, v.279, p.458-62, 1998.
- 129 MURIN, S., ROMANO, P. S.; WHITE, R. H. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. **Thromb Haemost**, v.88, p.407-14, 2002.
- 130 AGNELLI, G., et al. Extended Oral Anticoagulant Therapy after a First Episode of Pulmonary Embolism. **Ann Intern Med**, v.139, p.19-25, 2003.

ANEXO A – Tabelas

Tabela 17 - Características clínicas dos pacientes com embolia pulmonar fatal e não-fatal.

Variáveis	EP fatal	EP não-fatal	Odds Ratio (IC95%)	p
	n (%)	n (%)		
Idade maior que 70 anos	30 (66,7)	80 (51,6)	1,9 (0,9-3,8)	0,09
Sexo masculino	22 (48,5)	56 (36,1)	1,6 (0,9-3,3)	0,16
Intervalo sintoma-UCO \leq 24 h	31 (68,9)	84 (54,2)	1,9 (0,9-3,8)	0,09
História de TVP	4 (8,9)	16 (10,3)	0,8 (0,3-2,7)	1,00
TVP atual	9 (20,0)	32 (20,6)	0,9 (0,4-2,2)	1,00
Fratura de MMII nos últimos 90 dias	2 (4,4)	4 (2,6)	1,8 (0,3-9,9)	0,62
Cirurgia abdominal e ou pélvica	9 (20)	23 (14,8)	1,4 (0,6-3,4)	0,50
Reposição hormonal	0 (0)	6 (3,9)	-	0,34
Câncer	13 (28,8)	13 (8,4)	4,4 (1,9-10,5)	0,001
Confinamento no leito	27 (60,0)	63 (40,6)	2,2 (1,1-4,3)	0,027
Tabagismo	7 (15,6)	26 (16,8)	0,9 (0,4-2,3)	1,00
Obesidade	5 (16,1)	23 (16,8)	0,9 (0,3-2,7)	1,00
ICC	23 (51,1)	45 (29,0)	2,6 (1,3-5,0)	0,007
AVC	8 (17,8)	15 (9,7)	2,0 (0,8-5,1)	0,18
Dispnéia	44 (97,8)	124 (80,0)	11,0 (1,6-83,0)	0,002
Taquipnéia	37 (82,2)	90 (58,1)	3,3 (1,5-7,6)	0,003
Taquicardia	28 (62,2)	59 (38,1)	2,7 (1,4-5,3)	0,006
Dor torácica	8 (17,8)	79 (51,0)	0,2 (0,1-0,5)	0,0001
Hipotensão	15 (33,3)	11 (7,1)	6,5 (2,7-15,6)	0,0001
Cianose	13 (29,0)	9 (5,8)	6,6 (2,6-16,7)	0,0001
Tosse	5 (11,1)	27 (17,4)	0,6 (0,2-1,6)	0,36
Febre	7 (15,6)	15 (9,7)	1,7 (0,6-4,5)	0,28
Síncope	0 (0,0)	9 (5,8)	-	0,21
Hemoptise	4 (8,9)	13 (8,4)	1,1 (0,3-3,5)	0,56
ECG alterado	19 (44,2)	78 (50,3)	0,8 (0,4-1,5)	0,50
Rx de tórax com alterações	20 (51,3)	70 (47,6)	1,2 (0,6-2,3)	0,72
Duplex-scan de MMII positivo	4 (66,7)	23 (41,1)	2,9 (0,5-17,0)	0,39
Disfunção do ventrículo direito	12 (48,0)	58 (39,5)	1,4 (0,6-3,3)	0,51
IRMI	21 (46,7)	9 (5,8)	14,2 (5,8-34,6)	0,0001
Troponina I alterada	10 (71,4)	23 (54,8)	2,1 (0,6-7,6)	0,35
Utilização de fibrinolíticos	7 (15,6)	2 (1,3)	14,1 (2,8-70,6)	0,0001

Abreviaturas: UCO = Unidade Coronariana; TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; MMII = membros inferiores; ICC = insuficiência cardíaca; AVC = acidente vascular cerebral; ECG = eletrocardiograma; RX = radiografia de tórax; IRMI = impossibilidade de realização de métodos de imagem.

Tabela 18 - Preditores independentes de mortalidade hospitalar em 200 pacientes diagnosticados por métodos de imagem (tomografia computadorizada e cintiografia pulmonar)

Variáveis	Odds Ratio	IC95%	p
Idade maior que 70 anos	1,4	0,5-4,1	0,50
Sexo masculino	-	-	-
Intervalo sintoma-UCO	1,2	0,5-3,2	0,68
História de TVP	-	-	-
TVP atual	-	-	-
Fratura de MMII nos últimos 90 dias	-	-	-
Cirurgia abdominal e ou pélvica	-	-	-
Reposição hormonal	-	-	-
Câncer	5,1	1,7-15,3	0,003
Confinamento no leito	1,9	0,7-4,7	0,20
Tabagismo	-	-	-
ICC	3,4	1,4-8,3	0,008
AVC	3,5	0,9-13,6	0,07
Dispnéia	4,9	0,4-52,8	0,19
Taquipnéia	1,7	0,5-5,8	0,39
Taquicardia	1,0	0,3-2,8	0,94
Dor torácica	0,3	0,1-0,7	0,01
Hipotensão	1,5	0,4-5,6	0,55
Cianose	3,6	1,2-13,4	0,03
Tosse	-	-	-
Febre	-	-	-
Síncope	-	-	-
Hemoptise	-	-	-
IRMI	9,5	3,5-25,6	0,0001
Utilização de fibrinolíticos	8,8	1,5-53,4	0,02

(-) Variáveis não incluídas na análise de regressão logística devido $p \geq 0,10$

Abreviaturas: UCO = Unidade Coronariana; TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; MMII = membros inferiores; ICC = insuficiência cardíaca; AVC = acidente vascular cerebral; IRMI = impossibilidade de realização de métodos de imagem.

Tabela 19 - Preditores independentes de mortalidade hospitalar em 134 pacientes diagnosticados por métodos de imagem (tomografia, arteriografia e cintilografia pulmonar).

Variáveis	Odds Ratio	IC95%	p
Idade maior que 70 anos	1,2	0,3-4,6	0,74
Sexo masculino	2,2	0,7-6,6	0,18
Intervalo sintoma-UCO*	-	-	-
História de TVP*	-	-	-
TVP atual*	-	-	-
Fratura de MMII nos últimos 90 dias*	-	-	-
Cirurgia abdominal e ou pélvica	-	-	-
Reposição hormonal*	-	-	-
Câncer*	-	-	-
Confinamento no leito	3,4	1,1-10,8	0,04
Tabagismo*	-	-	-
ICC	4,2	1,4-12,5	0,009
AVC	4,9	1,2-21,2	0,03
Dispneia*	-	-	-
Taquipneia	2,0	0,5-7,8	0,32
Taquicardia*	-	-	-
Dor torácica	0,1	0,0-0,4	0,002
Hipotensão	0,6	0,1-5,5	0,66
Cianose	7,0	0,4-140,4	0,20
Tosse*	-	-	-
Febre*	-	-	-
Síncope*	-	-	-
Hemoptise*	-	-	-
Utilização de fibrinolíticos	2,60	0,14-47,6	0,52

*Variáveis não incluídas na análise de regressão logística devido $p \geq 0,10$

Abreviaturas: UCO = Unidade Coronariana; TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; MMII = membros inferiores; ICC = insuficiência cardíaca; AVC = acidente vascular cerebral.

Tabela 20 – Densidade de incidência de morte em pacientes com embolia pulmonar ao longo do seguimento de até 73 meses.

Variáveis		Número de pacientes com evento (N)	Pacientes-mês	Incidência por 10.000 pacientes-mês	RR (IC95%)	p
Idade maior que 70 anos	Sim	67	2053	326	1,6 (1,1-2,5)	0,01
	Não	41	2064	198		
Sexo masculino	Sim	45	1456	309	1,3 (0,9-1,9)	0,21
	Não	63	2661	237		
Intervalo sintoma-UCO	Sim	67	2165	309	1,5 (0,9-2,2)	0,06
	Não	41	1952	210		
História de TVP	Sim	8	480	167	0,6 (0,2-1,2)	0,21
	Não	100	3627	276		
TVP atual	Sim	21	809	300	1,0 (0,6-1,6)	1,00
	Não	87	3308	263		
Fratura de MMII nos últimos 90 dias	Sim	4	175	229	0,9 (0,2-2,3)	0,87
	Não	104	3942	264		
Cirurgia abdominal e ou pélvica	Sim	14	866	162	0,6 (0,3-0,9)	0,56
	Não	94	3251	289		
Reposição hormonal	Sim	0	210	0,0	-	-
	Não	108	3907	276		
Câncer	Sim	23	179	1.285	5,9 (3,6-9,5)	0,0001
	Não	85	3938	216		
Confinamento no leito	Sim	57	1744	327	1,5 (1,0-2,3)	0,04
	Não	51	2373	215		
Tabagismo	Sim	19	600	317	1,3 (0,7-2,1)	0,44
	Não	89	3517	253		
Obesidade	Sim	13	606	215	0,9 (0,4-1,6)	0,82
	Não	69	2850	242		
ICC	Sim	48	1198	401	1,9 (1,3-2,9)	0,001
	Não	60	2919	205		
AVC	Sim	13	450	289	1,1 (0,6-2,0)	0,80
	Não	95	3667	259		
Dispneia	Sim	96	3248	296	2,1 (1,2-4,3)	0,01
	Não	12	869	138		
Taqipnéia	Sim	77	2245	343	2,1 (1,3-3,2)	0,001
	Não	31	1872	166		
Taquicardia	Sim	59	1497	394	2,1 (1,4-3,1)	0,0001
	Não	49	2620	187		
Dor torácica	Sim	34	2430	140	0,3 (0,2-0,5)	0,0001
	Não	74	1687	439		
Hipotensão	Sim	22	249	883	4,0 (2,4-6,4)	0,0001
	Não	86	3868	222		
Cianose	Sim	20	191	1.047	4,7 (2,7-7,6)	0,0001
	Não	88	3926	224		
Tosse	Sim	10	853	117	0,4 (0,2-0,7)	0,002
	Não	98	3264	300		
Febre	Sim	13	354	367	1,5 (0,7-2,6)	0,27
	Não	95	3763	253		
Síncope	Sim	3	288	104	0,4 (0,1-1,1)	0,10
	Não	105	3829	274		
Hemoptise	Sim	10	283	353	1,4 (0,6-2,6)	0,41
	Não	98	3834	256		
ECG alterado	Sim	46	1991	231	0,8 (0,5-1,2)	0,35
	Não	60	2124	282		
Rx de tórax com alterações	Sim	46	1787	257	0,9 (0,6-1,4)	0,93
	Não	56	2094	267		
Duplex-scan de MMII positivo	Sim	17	482	353	2,8 (1,2-6,6)	0,01
	Não	11	872	126		
Disfunção do ventrículo direito	Sim	42	1448	290	1,6 (1,1-2,5)	0,03
	Não	44	2428	181		
IRMI	Sim	28	126	2.222	11,1 (7,0-17,2)	0,0001
	Não	80	3991	200		
Troponina I alterada	Sim	17	311	546	1,0 (0,4-2,4)	1,0
	Não	11	207	531		
Utilização de fibrinolíticos	Sim	8	63	1.270	5,1 (2,2-10,5)	0,001
	Não	100	4054	246		

Abreviaturas: UCO = Unidade Coronariana; TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; MMII = membros inferiores; ICC = insuficiência cardíaca; AVC = acidente vascular cerebral; ECG = eletrocardiograma; RX = radiografia de tórax; IRMI = impossibilidade de realização de métodos de imagem.

Tabela 21 – Probabilidade de sobrevida ao longo do seguimento de até 73 meses em pacientes com embolia pulmonar.

Variáveis		Numero (%)	Sobrevida (%)*	p**
Idade maior que 70 anos	Sim	106	36,8	0,05
	Não	84	51,2	
Sexo masculino	Sim	72	37,5	0,15
	Não	118	46,6	
Intervalo sintoma-UCO	Sim	113	44,7	0,22
	Não	77	46,8	
História de TVP	Sim	19	57,9	0,20
	Não	171	41,5	
TVP atual	Sim	39	46,2	0,90
	Não	151	42,4	
Fratura de MMII nos últimos 90 dias	Sim	5	20,0	0,44
	Não	185	43,8	
Cirurgia abdominal e ou pélvica	Sim	30	53,3	0,15
	Não	160	41,3	
Reposição hormonal	Sim	5	100,0	0,02
	Não	185	41,7	
Câncer	Sim	25	8,0	0,00001
	Não	165	48,5	
Confinamento no leito	Sim	85	32,9	0,02
	Não	105	51,4	
Tabagismo	Sim	30	36,7	0,39
	Não	160	44,4	
Obesidade	Sim	27	51,9	0,73
	Não	131	47,3	
ICC	Sim	66	27,3	0,002
	Não	124	51,6	
AVC	Sim	22	40,9	0,69
	Não	168	43,5	
Dispnéia	Sim	159	39,6	0,02
	Não	31	61,3	
Taquipnéia	Sim	124	37,9	0,01
	Não	66	53,0	
Taquicardia	Sim	87	32,2	0,003
	Não	103	52,3	
Dor torácica	Sim	84	75,0	0,00001
	Não	110	45,5	
Hipotensão	Sim	25	12,0	0,00001
	Não	165	47,9	
Cianose	Sim	22	9,1	0,00001
	Não	168	47,6	
Tosse	Sim	21	65,5	0,01
	Não	161	39,1	
Febre	Sim	21	38,1	0,44
	Não	169	43,8	
Síncope	Sim	8	62,5	0,17
	Não	182	42,3	
Hemoptise	Sim	14	28,6	0,19
	Não	176	44,3	
ECG alterado	Sim	93	50,5	0,15
	Não	95	36,4	
Rx de tórax com alterações	Sim	86	46,5	0,62
	Não	90	37,8	
Duplex-scan de MMII positivo	Sim	27	37,0	0,03
	Não	32	65,6	
Disfunção do ventrículo direito	Sim	67	37,3	0,07
	Não	95	53,7	
IRMI	Sim	30	6,7	0,00001
	Não	160	50,0	
Troponina I alterada	Sim	32	46,9	0,78
	Não	22	50,0	
Utilização de fibrinolíticos	Sim	9	11,1	0,004
	Não	181	44,8	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste Log-rank

Abreviaturas: UCO = Unidade Coronariana; TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; MMII = membros inferiores; ICC = insuficiência cardíaca; AVC = acidente vascular cerebral; ECG = eletrocardiograma; RX = radiografia de tórax; IRMI = impossibilidade de realização de métodos de imagem.

Tabela 22 - Preditores independentes de mortalidade ao longo do seguimento de até 73 meses em pacientes com embolia pulmonar.

Variáveis	Hazard Ratio	IC95%	p
Idade maior que 70 anos	1,1	0,7-1,7	0,70
Sexo masculino*	-	-	-
Intervalo sintoma-UCO*	-	-	-
História de TVP*	-	-	-
TVP atual*	-	-	-
Fratura de MMII nos últimos 90 dias*	-	-	-
Cirurgia abdominal e ou pélvica*	-	-	-
Reposição hormonal	0,0	0,0- α	0,96
Câncer	2,5	1,5-4,0	0,0001
Confinamento no leito	1,1	0,8-1,7	0,50
Tabagismo*	-	-	-
ICC	1,8	1,2-2,7	0,003
AVC*	-	-	-
Dispnéia	1,0	0,5-1,9	0,92
Taquipnéia	1,3	0,8-2,1	0,29
Taquicardia	1,1	0,7-1,6	0,81
Dor torácica	0,5	0,4-0,8	0,005
Hipotensão	1,7	0,9-3,3	0,16
Cianose	2,2	1,3-3,6	0,002
Tosse	0,6	0,3-1,1	0,59
Febre*	-	-	-
Síncope*	-	-	-
Hemoptise*	-	-	-
IRMI	2,6	1,6-4,2	0,0001
Utilização de fibrinolíticos	1,5	0,7-3,3	0,33

*Variáveis não incluídas na análise multivariada de Cox devido $p \geq 0,10$

Abreviaturas: UCO = Unidade Coronariana; TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; MMII = membros inferiores; ICC = insuficiência cardíaca; AVC = acidente vascular cerebral; ECG = eletrocardiograma; RX = radiografia de tórax; IRMI = impossibilidade de realização de métodos de imagem.

Tabela 23 - Probabilidade de sobrevida sem embolia pulmonar recorrente não-fatal no seguimento de até 73 meses.

Variáveis		Número (%)	Sobrevida (%)*	p**
Idade maior que 70 anos	Sim	78	88,5	0,22
	Não	69	94,2	
Sexo masculino	Sim	50	98	0,04
	Não	97	87,6	
Intervalo sintoma-UCO	Sim	82	96,3	0,02
	Não	65	84,6	
História de TVP	Sim	15	100,0	0,19
	Não	132	90,2	
TVP atual	Sim	30	86,7	0,23
	Não	117	92,3	
Fratura de MMII nos últimos 90 dias	Sim	3	66,7	0,39
	Não	144	91,7	
Cirurgia abdominal e ou pélvica	Sim	22	81,8	0,34
	Não	125	92,8	
Reposição hormonal	Sim	5	80,0	0,44
	Não	142	91,5	
Câncer	Sim	12	91,7	0,54
	Não	135	91,1	
Confinamento no leito	Sim	59	89,8	0,85
	Não	88	92,1	
Tabagismo	Sim	22	87,5	0,31
	Não	123	91,9	
Obesidade	Sim	22	90,9	0,87
	Não	107	91,6	
ICC	Sim	43	90,7	0,93
	Não	104	91,4	
AVC	Sim	15	86,7	0,67
	Não	132	91,7	
Dispneia	Sim	117	88,9	0,04
	Não	30	100,0	
Taquipneia	Sim	87	91,9	0,98
	Não	60	90,0	
Taquicardia	Sim	59	91,5	0,90
	Não	88	90,9	
Dor torácica	Sim	74	93,2	0,16
	Não	73	89,0	
Hipotensão	Sim	10	70,0	0,01
	Não	137	92,7	
Cianose	Sim	9	66,7	0,006
	Não	138	92,7	
Tosse	Sim	25	84,0	0,35
	Não	122	92,6	
Febre	Sim	14	100,0	0,27
	Não	133	90,2	
Síncope	Sim	8	100,0	0,31
	Não	139	90,6	
Hemoptise	Sim	10	100,0	0,41
	Não	137	90,5	
ECG alterado	Sim	74	93,2	0,60
	Não	73	89,0	
Rx de tórax com alterações	Sim	66	90,9	0,88
	Não	73	90,4	
Duplex-scan de MMII positivo	Sim	23	87,0	0,05
	Não	31	96,8	
Disfunção do ventrículo direito	Sim	55	85,4	0,02
	Não	84	95,2	
IRMI	Sim	9	100,0	0,64
	Não	138	90,6	
Troponina I alterada	Sim	32	96,9	0,39
	Não	22	90,9	
Utilização de fibrinolíticos	Sim	2	100,0	0,66
	Não	145	91,0	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste Log-rank

Abreviaturas: UCO = Unidade Coronariana; TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; MMII = membros inferiores; ICC = insuficiência cardíaca; AVC = acidente vascular cerebral; ECG = eletrocardiograma; RX = radiografia de tórax; IRMI = impossibilidade de realização de métodos de imagem.

Tabela 24 - Preditores de embolia pulmonar recorrente no seguimento de até 73 meses.

Variáveis	Hazard Ratio	IC95%	p
Idade maior que 70 anos	3,8	1,1-13,0	0,04
Sexo masculino	0,2	0,0-1,2	0,07
Intervalo sintoma-UCO	0,1	0,0-0,4	0,002
História de TVP*	-	-	-
TVP atual*	-	-	-
Fratura de MMII nos últimos 90 dias*	-	-	-
Cirurgia abdominal e ou pélvica*	-	-	-
Reposição hormonal*	-	-	-
Câncer*	-	-	-
Confinamento no leito*	-	-	-
Tabagismo*	-	-	-
ICC*	-	-	-
AVC*	-	-	-
Dispnéia*	-	-	-
Taquipnéia*	-	-	-
Taquicardia*	-	-	-
Dor torácica*	-	-	-
Hipotensão	8,1	1,7-38,7	0,008
Cianose	7,4	1,6-33,0	0,009
Tosse*	-	-	-
Febre*	-	-	-
Síncope*	-	-	-
Hemoptise*	-	-	-
IRMI*	-	-	-
Fibrinólise*	-	-	-

*Variáveis não incluídas na análise multivariada de Cox devido $p \geq 0,10$

Abreviaturas: UCO = Unidade Coronariana; TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; MMII = membros inferiores; ICC = insuficiência cardíaca; AVC = acidente vascular cerebral; ECG = eletrocardiograma; RX = radiografia de tórax; IRMI = impossibilidade de realização de métodos de imagem.

ANEXO B – Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS DO ESTUDO PREDITORES PROGNÓSTICOS NA EMBOLIA PULMONAR

Nome (NM)

Data de internamento (DATA)

Idade > 70 anos (ID) 1. Sim 2. Não

Sexo (SX) 1. Masculino 2. Feminino

Para todas as variáveis abaixo: 1. Sim 2. Não

História de TVP (HTVP)

TVP atual (TVP)

Fratura de bacia e ou membros inferiores há 90 dias (FRT)

Cirurgia abdominal e ou pélvica há 30 dias (CRG)

Reposição hormonal (REH)

Cancer – qualquer uma (NEO)

Confinamento > 72h (REP)

Tabagismo – 6 meses (TAB)

Obesidade (OBE)

Insuficiência cardíaca (ICC)

Acidente vascular cerebral (AVC)

Intervalo sintoma-UCO (ISHC) 1. < 24h 2. >24h

Para todas as variáveis abaixo: 1. Sim 2. Não

Dispnéia (DPN)

Taquipnéia (TPN)

Taquicardia (TC)

Dor torácica (DOR)

Hipotensão (HIPO)

Cianose (CIA)

Tosse (TSE)

Febre (FBE)

Síncope (SNP)

Hemoptise (HMT)

Rx de tórax (RX)

1. Normal 2. Atelectasia 3. Infiltrado (alteração do parênquima pulmonar)
4. Derrame pleural 5. Oligoemia 6. NR

Eletrocardiograma (ECG)

1. Normal 2. BRD 3. BRE 4. Inversão de onda T (alteração da repolarização)
5. Desvio do eixo para a direita 6. Padrão S1Q3T3 7. NR

Duplex Scan (DS)

1. Positivo 2. Negativo 3. NR

Cintilografia Pulmonar (CP)

1. Normal 2. Baixa 3. Moderada 4. Alta 5. NR

Ecocardiograma

Insuficiência tricúspide (**IT**) 1. Moderada a importante 2. Normal a leve 3. NR

Dilatação do ventrículo direito (**DILVD**) 1. Sim 2. Não 3. NR

Hipertensão pulmonar (**HP**) 1. Leve 2. Moderada 3. Importante 4. NR

5. Normal

Disfunção de VD (**DISFVD**) 1. Sim 2. Não

Troponina I Alterada (TNI)

1. Sim 2. Não

Impossibilidade de realização de métodos por imagem (IRMI)

1. Sim 2. Não

Definição diagnóstica (DIAG)

1. TC Helicoidal 2. CP 3. Eco TT 4. Eco TE 5. DS 6. Arteriografia 7. Clínica

Mortalidade na Unidade Coronariana (MORTUCO)

1. Sim 2. Não

Mortalidade hospitalar (período pós-UCO) (MORTHOSP)

1. Sim 2. Não 3. Mortalidade na UCO

Tratamento

1. Heparina não-fracionada HNF 2. Heparina de baixo peso molecular HBPM
3. STK/rTPA 4. Filtro de veia cava 5. HNF + Marevan 6. HBPM + Marevan
7. NR 8. Pentassacarídeo 9. Pentassacarídeo + Marevan

VARIÁVEIS DO SEGUIMENTO**Mortalidade no segmento tardio (MST)**

1. Sim
2. Não
3. Mortalidade prévia (no período do internamento por TEP)

Causa de morte (CM)

1. Cardiovascular
2. Não cardiovascular (trauma, infecção, câncer)
3. NA

*Intervalo de tempo da mortalidade- de 03 em 03 meses (ITM) _____

1. NA

Recorrência de embolia (IRE)

1. Sim
2. Não
3. NA (por ter mortalidade no período do internamento por TEP).

* Intervalo de tempo do recorrência - de 03 em 03 meses (IRE) _____

Uso de Marevan (MAR)

1. Sim
2. Não
3. Não sabe informar NSI
4. NA

ANEXO C – Termo de consentimento

Termo de Consentimento Informado do Estudo Preditores Prognósticos na Embolia Pulmonar
(Versão 001)

O Serviço de Cardiologia do Hospital Português tem como um de seus objetivos pesquisar as características e acompanhar a evolução dos nossos pacientes, com o objetivo de melhorar o conhecimento sobre as doenças de nosso meio e a qualidade de nossos serviços. Este tipo de estudo é exclusivamente observacional não havendo, portanto, nenhuma interferência na condução do diagnóstico e do tratamento que o seu médico estabeleceu.

Se o Sr. (a) aceitar que seus dados estejam disponíveis para análise no nosso banco de dados, serão coletadas informações do seu prontuário médico e através de entrevistas complementares se necessário. O estudo possui uma fase de avaliação após a consulta médica ou alta hospitalar e portanto, o Sr.(a) poderá vir a ser contactado por um dos membros da equipe do Serviço de Cardiologia do HP, para que possa fornecer informações sobre sua evolução.

- Participação Voluntária

A sua decisão de participar deste estudo clínico é completamente voluntária. Se em qualquer momento ou por qualquer razão o Sr(a). decidir não mais participar do estudo, deverá entrar em contato com o coordenador do estudo e o seu registro será imediatamente excluído.

- Confidencialidade

As informações médicas obtidas a seu respeito serão confidenciais e estarão disponíveis apenas ao coordenador do estudo, a quem caberá o armazenamento dos dados. A partir de sua inclusão no banco de dados do estudo você será identificado somente por um número de registro, não havendo, acesso a informações sobre seu nome.

- Utilidade das Informações

As informações geradas pelo estudo serão utilizadas em publicações em revistas médicas e apresentação em eventos científicos com o objetivo de expandir os conhecimentos sobre as doenças cardiovasculares. Este estudo não oferece nenhum tipo de remuneração ou outras vantagens diretas aos pacientes participantes ou ao pesquisador.

- Aspectos Éticos

O Registro de Pacientes do Serviço de Cardiologia do Hospital Português está eticamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Português (segundo as Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde).

- Declaração Voluntária de Entendimento e Anuência

Eu li (ou foram lidas para mim) as informações sobre o Registro de Pacientes do Serviço de Cardiologia do Hospital Português, tive a oportunidade de fazer perguntas e receber respostas para todas elas e recebi uma cópia deste Termo de Consentimento. Sou livre para sair deste estudo a qualquer momento e esta decisão não irá afetar minha futura assistência médica nesta instituição.

Dou meu consentimento voluntário para fazer parte deste estudo clínico.

Salvador, de de

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Nome do representante legal

do paciente (ou testemunha): _____

Assinatura do representante legal do paciente: _____

Nome da pessoa que obteve o consentimento: _____

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento: _____

Coordenador do Estudo:

Dr. Mário Rocha - Tel. 203-5224