

Epidemiologia do tromboembolismo pulmonar

Epidemiology of the pulmonary thromboembolism

Sérgio Saldanha Menna Barreto*, Carlo Sasso Faccin**, Angela Beatriz John**

Descritores: Tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda, tromboembolia pulmonar.

Keywords: Venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira doença cardiovascular mais comum, após isquemias miocárdicas agudas e acidentes vasculares cerebrais.⁽¹⁾

O espectro de sua apresentação clínica estende-se de doença assintomática e incidental até morte súbita, associando-se a significativas taxas de morbidade e mortalidade. Representa uma das principais causas de morte hospitalar e a complicação pulmonar aguda mais freqüente em pacientes hospitalizados.^(1,2) Ainda, admite-se que cerca da metade dos óbitos associados ao tromboembolismo pulmonar (TEP) não ocorreriam pela doença de base, em que o TEP funcionaria como uma complicação prevenível.^(3,4) Isto confere ao TEV, e ao TEP em particular, uma condição de importante problema de saúde.

As taxas reais de incidência das tromboembolias venosas são conhecidas apenas aproximadamente, dado a inúmeras dificuldades, tais como o subdiagnóstico, a inconfiabilidade dos registros de casos, a irregularidade dos serviços de necropsia e de verificação de óbitos, a inexatidão de atestados de óbitos. A incidência do TEV

é distribuída de forma variada, de acordo com a faixa etária, situações fisiológicas (gravidez e puerpério, por exemplo), cenários clínicos e fatores conhecidos de risco (cirurgia, câncer, trauma, grandes doenças clínicas, doenças paralisantes e repouso prolongado, uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal, distúrbios trombofílicos hereditários ou adquiridos).

Alguns estudos demonstram que antes dos 40 anos de idade a trombose venosa é a forma mais freqüente de trombose, após o que aumentam rapidamente as síndromes isquêmicas coronarianas.⁽⁵⁾

Alguns estudos de bases populacionais

Dalen e Alpert,⁽¹⁾ a partir de dados que consideravam o TEP como causa única ou principal de morte em 15% dos pacientes adultos que morriam em hospitais gerais, construíram uma elaborada estimativa, em que a incidência anual do TEP nos Estados Unidos da América (EUA) seria de cerca de 630.000 casos, correspondendo à metade da incidência do infarto agudo do miocárdio e três vezes a do acidente vascular cerebral. Os óbitos foram calculados em cerca 200.000

*Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Correspondência: Dr. Sérgio S. Menna Barreto.

Rua Dr. Barbosa Gonçalves 262, Porto Alegre CEP 91330-320. Endereço eletrônico: smenna@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 16/04/2002 e aceito no dia 17/06/2002, após revisão.

ao ano (32%), sendo 100.000 como única causa e 100.000 como principal causa contributória. Como tal, o TEP seria a terceira causa de óbitos naquele país. Onze por cento dos pacientes morriam na primeira hora, 8% morriam a despeito do diagnóstico e tratamento e 30% morriam sem diagnóstico e sem tratamento. Estes dados passaram a ser extensamente referidos na literatura.

Estudos populacionais e séries hospitalares mais recentes, sobre a incidência e mortalidade do TEP agudo, têm revelado números um pouco menores que os estimados por Dalen e Alpert.⁽¹⁾

Gillum,⁽⁶⁾ baseado em uma estimativa de 120.000 altas hospitalares com diagnóstico de TEP e 187.000 diagnósticos de trombose venosa (TVP) em 1985, nos EUA, estimou a prevalência de TEP em 51 casos por 100.000 habitantes e de TVP em 79 casos por 100.000.

Anderson e colaboradores,⁽⁷⁾ em estudo realizado em 16 hospitais de agudos, incluindo seis hospitais de ensino, abrangendo uma população de cerca de 380.000 pessoas, em Worcester, Massachusetts (EUA), analisaram prontuários médicos de todos os pacientes com o diagnóstico de TVP e TEP que tiveram alta durante 18 meses - julho de 1985 a dezembro de 1986. A incidência anual de primeiro episódio de TEV foi de 71 casos por 100.000 (IC 95%, 65-78). Para episódio inicial de TVP isolada, a incidência foi de 48 por 100.000 (IC 95%, 43-54). Para episódio inicial de TEP (com ou sem evidência de TVP), a incidência foi de 23 por 100.000 (IC 95%, 19-27). A extrapolação dos locais de realização do estudo para os EUA (1986) como um todo, resultou em uma estimativa de cerca de 170.000 pacientes com TEV inicial por ano em hospitais de agudos e 260.000 no total de casos incluindo recorrências, dos casos novos, 55.000 diagnósticos iniciais únicos de TEP e 116.000 casos apenas de TVP. Os autores consideraram que registros de hospitais de curta permanência corresponderiam a uma fração de casos de TEV. Pacientes institucionalizados em casas geriátricas, internados em hospitais de crônicos e de reabilitação, acometidos por acidentes e casos de mortes em casa poderiam aumentar a incidência de TEV e se aproximar da cifra estimada de 600.000 casos anuais.

Knifflin e colaboradores⁽⁸⁾ estudaram retrospectivamente uma amostra randomizada de 5% de inscritos no programa norte-americano de assistência médica Medicare de 1986 a 1989, por meio do código de doença e procedimentos. Encontraram 7.174 casos de TEP (com ou sem diagnóstico de TVP) e 8.923 casos de TVP. A incidência anual por 1.000 pacientes, na faixa de 65 a 69 anos de idade, foi de 1,3 para TEP e de 1,8 para TVP, elevando-se com a idade, alcançando 2,8 para

TEP e 3,1 para TVP, na faixa de 85 a 89 anos de idade (considerando-se como 1,0 a incidência geral). Para TEP, mulheres apresentaram risco relativo ajustado de 0,86 (IC 95%, 0,82-0,90) e indivíduos negros risco relativo ajustado de 1,25 (IC 95%, 1,15-1,36).

Silverstein e colaboradores^(9,10) realizaram um estudo retrospectivo de prontuários médicos em uma coorte populacional de 2.218 pacientes residentes em Olmsted (106.470 habitantes em 1990), Minnesota (EUA), com diagnóstico de TVP ou TEP entre janeiro de 1966 e dezembro de 1990. A média de idade de aparecimento de caso inicial de TEV foi de 61,7 (+/- 20,4) anos. A incidência anual, durante os 25 anos do estudo (ajustada por sexo e idade para a população branca dos EUA em 1980), foi de 117 por 100.000 (IC 95%, 112-122) habitantes. A incidência de TVP foi de 48 por 100.000 (IC 95%, 45-51) e TEP com ou sem TVP foi de 69 por 100.000 (IC 95%, 65-73).

As taxas de incidência foram um pouco maiores em mulheres em idade fértil e em homens acima de 45 anos de idade. A incidência anual global ajustada para a idade em homens foi de 130 por 100.000 (IC 95%, 121-138) e em mulheres foi de 110 por 100.000 (IC 95%, 104-116), com uma relação homem:mulher de 1,21:1.^(9,10)

Considerando-se a população com idade igual ou maior do que 15 anos, a incidência global anual de TEV foi de 149 por 100.000 (IC 95%, 143-155). A taxa ajustada por idade para homens foi de 165 por 100.000 (IC 95%, 154-175) e para mulheres foi de 140 por 100.000 (IC 95%, 132-148). A incidência anual de TVP foi de 61 por 100.000 (IC 95%, 57-65) e de TEP foi de 88 por 100.000 (IC 95%, 83-92). Aceitando-se apenas diagnósticos de TEV em nível de certeza (excluindo-se diagnósticos prováveis e possíveis), a incidência anual de TVP foi de 28 por 100.000 (IC 95%, 26-31) e de TEP de 42 por 100.000 (IC 95%, 39-46).^(9,10)

As taxas de incidência de TEV foram relativamente estáveis de 1966 a 1976, declinaram cerca de 35% de 1977 a 1979 e permaneceram relativamente estáveis de 1980 a 1990. A incidência de TEP reduziu-se cerca de 45% nos últimos 15 anos do estudo, para ambos os sexos e em todas as faixas de idade.^(9,10)

A incidência projetada para a população branca dos EUA foi de cerca de 201.000 casos novos para 1990, sendo 107.000 casos de TVP e de 94.000 casos de TEP com ou sem TVP.^(9,10)

As taxas cumulativas de recorrência de TEV foram as seguintes: 1,6% em 7 dias, 5,2% em 30 dias, 8,5% em 90 dias, 10,1% em 6 meses, 12,9% em 1 ano, 16,6% em 2 anos, 22,8% em 5 anos, 30,4% em 10 anos. O risco de recorrência aumentou 17% em cada

década de aumento em idade, e 24% por 10 Kg/m² aumento no índice de massa corporal.^(9,10)

Não obstante os esforços para uma definição epidemiológica mais exata, vários autores têm sumarizado a incidência anual nos EUA em cerca de 5 milhões de casos de trombose venosa, dos quais 500.000 (10%) tem tromboembolia pulmonar e 50.000 (10%) destes vão à óbito.⁽¹¹⁾ A incidência de TEV é de 1-2 por 1.000, correspondendo a cerca de 200.000 novos casos nos EUA em cada ano. A prevalência de TEV aguda, em pacientes hospitalizados, tem sido estimada em 1%. Admite-se que o TEV seja responsável por cerca de 250.00 hospitalizações por ano nos EUA.⁽⁷⁾

Alguns estudos sobre incidência hospitalar

Stein e colaboradores⁽¹²⁾ estudaram a prevalência de TEP agudo entre 51.645 pacientes hospitalizados durante 21 meses, em um dos hospitais que participou do estudo colaborativo prospectivo multiêntrico para o diagnóstico de embolia pulmonar (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis / PIOPED*). A prevalência estimada de TEP agudo foi de 526 casos, correspondendo a 1% (IC 95%, 0,9%-1,1%).

Stein e colaboradores,⁽¹³⁾ com objetivo de determinar a incidência de acordo com a idade, sexo e raça, estudaram retrospectivamente todos os casos com código de diagnóstico (primário ou secundário) de TEP, em um hospital geral terciário de Detroit, Michigan (EUA), de janeiro de 1993 a setembro de 1997. A prevalência de TEP agudo foi de 400 casos em 177.730 pacientes admitidos, correspondendo a 0,23% (IC 95%, 0,21%-0,25%). A correlação foi linear com a idade ($r=0,94$). Entre pacientes com idade igual ou superior a 50 anos a incidência de TEP agudo foi maior em mulheres (0,40 % versus 0,29% - $p<0.01$), com taxas comparáveis abaixo de 50 anos de idade. Americanos de ascendência africana mostraram taxa de 0,26% enquanto em indivíduos brancos a taxa foi de 0,21%.

Alguns estudos em necropsias

Necropsias têm sido base para a maioria das estimativas da frequência de mortes hospitalares devidos a TEP. A incidência de TEP em necropsias aumenta de forma significativa em estudos prospectivos, comparativamente a estudos retrospectivos, o que seguramente se deve, entre outros motivos, ao maior cuidado na identificação de êmbolos periféricos. O significado destes êmbolos não está claro, uma vez que podem ser encontrados em indivíduos hígidos que morreram em acidente. Há registros de que 60 a 90% dos indivíduos sem história de TEV e mortos por causas

não relacionadas a embolia pulmonar, submetidos a estudos postmortem, apresentam evidências de tromboembolos novos ou antigos.^(14,15)

Estudos de necropsias têm mostrado prevalência variada de TEP agudo, que está presente entre 5% a 21% dos óbitos hospitalares. Estes valores aumentam para 50-64% em estudos prospectivos, com cortes histológicos cuidadosos.^(3,16,17)

Maffei e colaboradores⁽¹⁸⁾ revisaram 998 necropsias realizadas no Hospital Universitário de Botucatu, SP, entre 1969 e 1976, encontrando 166 (16,6%) casos de TEP. Trinta e oito casos foram apontados como causa eficiente do óbito, correspondendo a 23% das casos de TEP e 3,8% de todas as necropsias.

Menna Barreto e colaboradores⁽¹⁹⁾ realizaram estudo retrospectivo de 767 necropsias de 9.607 óbitos (7,8%) em adultos entre 1985 e 1995, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que é um hospital geral universitário de assistência secundária e terciária. Foram identificados 30 casos de TEP (3,9%) significativa (obstrução em artéria pulmonar igual ou maior do que uma artéria segmentar).

Goldman e colaboradores,⁽²⁰⁾ em um estudo compreendendo 100 necropsias examinadas em cada um dos anos de 1960, 1970, e 1980 em um mesmo hospital, a presença de TEP (um subsegmento) foi de 12%, 8 % e 4 %, respectivamente

Dismuke e colaboradores⁽¹⁶⁾ em uma série envolvendo 3.412 necropsias, encontraram redução de 9,3% para 3,8% na prevalência de TEP em período de 15 anos, coincidindo com o aumento de 4% para 12,3% no uso de anticoagulantes entre todos os pacientes adultos internados.

Karwinski e Svendsen⁽⁴⁾ estudaram os relatos de autópsias entre 1960 e 1984, divididos em três períodos: 1960-69, 1970-79, 1980-84, no departamento de patologia de uma universidade norueguesa. Foram estudadas 21.529 necropsias. A incidência anual global de TEP foi de cerca de 9% (variando entre 6,8-11,9%), sendo 11,1% em mulheres e 7,4% em homens. Não houve variação significativa na incidência global de TEP em necropsias durante o período estudado. O diagnóstico clínico (antemortem) não contemplou TEP em 84% dos casos. Apenas 10% de casos de TEP em necropsias no período 1980-84 tinham sido registrados como tal em certificado de óbitos, comparados com 20% em 1960-69, sugerindo aos autores que o diagnóstico de TEP era mais acurado 25 anos atrás em seu hospital.

Lindblad e colaboradores⁽²¹⁾ analisaram longitudinalmente a incidência de TEV em necropsias, nos anos 1957, 1964, 1975 e 1987, em um hospital geral da

Suécia. A incidência de TEV manteve-se estável nos quatro anos (34,3%-31,3%-35,1%-34,7%, respectivamente). As taxas de TEP igualmente não diferiram significativamente (21% - 22,4% - 24,4% - 26,6%, respectivamente). A taxa de pacientes hospitalizados encontrados com TEP em necropsia foi de 1,25%, na média dos quatro anos estudados (1,12%-1,51%-1,39%-0,99%, respectivamente).

Sobre mortalidade

Em relação à mortalidade envolvendo os eventos tromboembólicos pulmonares, três são as categorias mais aceitas: TEP fatal, TEP contributória e TEP incidental. TEP fatal: embolia pulmonar maciça, envolvendo êmbolos ocluindo pelo menos duas artérias lobares, ausência de outra causa de morte encontrada em necropsia, parada cardiorrespiratória aguda ou insuficiência respiratória rapidamente progressiva (em outras palavras, embolia pulmonar maciça em paciente sem outra doença potencialmente). TEP contributória: outros fatores (além de TEP) implicados no óbito, êmbolos ocluindo pelo menos uma artéria lobar ou múltiplas artérias segmentares ou, ainda, se o paciente não teria morrido da doença de base não fosse a complicação embólica. TEP incidental: pequenos ou antigos êmbolos pulmonares, macroscópicos ou microscópicos não considerados relacionados com o óbito, trombos apenas em vasos periféricos e se o curso clínico não foi afetado pelo TEP. Outro estudo considerou TEP como causa de morte se foi assim definido pelo patologista ou se o médico assistente colocou como causa imediata ou subjacente no atestado de óbito. TEP como causa contributória, se o TEP foi encontrado apenas na necropsia e se o patologista completou o atestado de óbito considerando a TEP como causa contributória ou outro achado. Outros estudos consideram a TEP como causa de morte se maciça, contributória se submaciça ou menor.

TEP aguda como causa primária de óbito em pacientes sem outra causa potencial de morte foi observada em 7% de necropsias em pacientes internados em hospital geral.⁽³⁾ Outros 7-10 % de necropsias tiveram TEP como causa contributória de óbito. Isto permitiu a estimativa de Dalen e Alpert⁽¹¹⁾ de TEP como causa única ou contributória de morte em 15% de necropsias em pacientes adultos que morrem em hospital geral. Outras séries têm encontrado um mínimo de 3,4% e um máximo de 23% de TEP aguda como causa eficiente primária ou causa associada de óbito.^(3, 16, 17, 21)

A incidência de TEV aumentou significativamente com a idade em todas as séries objetivas e estimativas. No estudo Worcester,⁽⁷⁾ houve um aumento exponencial

com idade, com um fator de 200 entre 20 e 80 anos de idade, com o risco dobrando em cada década após os 40 anos de idade. Em pacientes com primeiro evento de TEV, a mortalidade hospitalar foi de 12%, sendo 5% para TVP e 23% para TEP. No total dos eventos de TEV, 19% morreram em 1 ano, 25% em dois anos e 30% em três anos, cumulativamente.

No estudo multicêntrico PIOPED,^(22,23) em 399 casos confirmados de TEP, 10 pacientes (2,5%) morreram diretamente por TEP, cinco no primeiro dia do estudo, oito na primeira semana e nove nas duas primeiras semanas. Nove casos apresentaram recorrência clinicamente suspeitada de TEP. Trinta e três pacientes (8,3%) tiveram recorrência clínica de TEP, com 15 (45%) óbitos em um ano de seguimento: a metade das quais ocorreu dentro de uma semana do evento inicial. Um total de 95 pacientes morreram dentro de um ano de seguimento (23,85%); com oitenta e cinco (89%) desses óbitos associados à doença de base.

Na série de Stein e colaboradores,⁽¹²⁾ em 20 óbitos por TEP como causa primária de óbito encontrados em 404 necropsias, 13 óbitos (65%) ocorreram na 1ª hora e 16 óbitos (80%) nas primeiras duas horas e meia do evento.

No estudo de Silverstein e colaboradores,⁽⁹⁾ em 2.218 casos de TEV, 22% morreram na data do evento ou foram descobertos em necropsias. Trinta por cento foram à óbito dentro de 30 dias, tendo 20% sofrido morte súbita por TEP.

No estudo de Lindblad e colaboradores⁽²¹⁾ foram encontradas TEP fatais nas seguintes taxas anuais: 8,9% em 1957, 8,3% em 1964, 5,9% em 1975, e 9,4% em 1987.

Van Beek e colaboradores⁽²⁴⁾ estudaram 487 pacientes consecutivos com suspeita de TEP, o que foi confirmando em 193 casos (39%). Foi realizado tratamento convencional em 192 pacientes, por três a seis meses. A taxa de recorrência em seis meses foi de 2,6% (IC 95%, 0,8% a 6,0%), nenhum evento recidivando durante a fase inicial com heparina parenteral. A taxa de mortalidade foi de 0,5% (IC 95%, 0,01% a 2,9%). Sangramento fatal atribuído à anticoagulação ocorreu em 0,9%, enquanto complicações hemorrágicas ocorreram em um adicional de 3,3% dos pacientes (IC 95%, 1,8%-6,3%).

Douketis e colaboradores⁽²⁵⁾ revisaram 25 estudos, totalizando 1.302 pacientes com TEP e 4.221 pacientes com TVP. Em pacientes com TVP, a taxa de TEP fatal durante o tratamento anticoagulante convencional foi de 0,4% (IC 95%, 0,2%-0,6%). Após o período de tratamento, a mortalidade foi de 0,3 por 100 pacientes-ano (IC 95%, 0,1%-0,8%). A taxa de caso-fatalidade por TVP ou TEP recorrente durante o período de

anticoagulação foi de 8,8% (IC 95%, 5,0% - 14,1%) e após o tratamento de 5,1% (IC 95%, 1,4%-12,5%). Em pacientes com TEP, a mortalidade durante a anticoagulação foi de 1,5% (IC 95%, 0,9%-2,2%), e após, foi de 0 (zero) por 265 pacientes-ano (IC 95%, 0%-3,6%). A taxa de caso-fatalidade de TVP ou TEP em pacientes com TEP foi de 26,4% (IC 95%, 16,7%-38,1%). Os autores concluíram que ⁽¹⁾ em pacientes com TEV sintomática que são tratados com anticoagulantes por três meses, é rara a ocorrência de TEP fatal durante e após o tratamento, ⁽²⁾ pacientes apresentando TEP são mais prováveis de morrer por recorrência do que pacientes apresentando apenas TVP.

No registro internacional cooperativo de embolia pulmonar *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry/ICOPER*,⁽²⁶⁾ em 2.454 pacientes com TEP agudo a mortalidade geral foi de 17,4% em três meses de seguimento, com 11,4% nas primeiras duas semanas e 75% dos óbitos ocorrendo durante a hospitalização inicial. Cerca de 45% dos óbitos foram atribuídos diretamente ao evento tromboembólico.

Em registros de óbito por embolia pulmonar nos EUA, homens têm maior taxa de fatalidade que mulheres (13.7% x 12.8 %) e negros maior do que brancos (16.1% x 12.9%).⁽⁶⁾

No ciclo gravídico-puerperal

O TEP é hoje a primeira causa de morte materna nos países ocidentais desenvolvidos, embora seja uma condição relativamente rara no ciclo gravídico-puerperal. A incidência anual absoluta de TEV durante a gravidez é de aproximadamente 9 a 65 casos em 100.000, elevando-se para 70-180 por 100.000 durante o puerpério, sendo considerada baixa em termos populacionais. Em outros termos, TEV tem sido relatada como ocorrendo em 1:1.000-1:2.000 gravidezes (0,05 - 0,1 %). Comparadas com a mesma faixa etária, o risco de TEV aumenta de 4 a 10 vezes no ciclo gravídico-puerperal.⁽²⁷⁾

A mortalidade por TEP está entre 2 a 4/1.000.000 partos vaginais e 18-36/1.000.000 partos cesáreos. Em estudo de 2.474 mortes maternas entre 1974 e 1978, nos Estados Unidos, o TEP foi considerada como causa de morte em 11%.⁽²⁸⁾

O risco é considerado como maior em mulheres com história de TEV, com recorrência referida de 5% a 15%. Mais recentemente, Brill-Edwards e colaboradores ⁽²⁹⁾ estudaram prospectivamente 125 gestantes com antecedentes de um único episódio de TEV anterior à gravidez, não as anticoagulando durante a gestação, mas por quatro a seis semanas no puerpério.

Houve recorrência de TEV anteparto em três pacientes (2,4%; IC 95% 0,2%-6,9%) em todo o grupo; em 44 mulheres sem trombofilias não houve recorrência, tendo os três casos ocorrido no grupo de 51 pacientes (5,9%) com trombofilia ou TEV prévia idiopática.

Quinze a 25 % das pacientes grávidas com TVP desenvolvem TEP se não houver tratamento, comparado com 5% das pacientes tratadas.^(27,28)

Em crianças

A ocorrência de eventos tromboembólicos em crianças é muito menos comum do que em adultos. A incidência de TEV entre as idades de 1 mês e 18 anos de idade foi estimada em 0,7 por 100.000 por ano em registros canadenses e em 0,6 por 100.000 por ano para as idades de 0-14 anos em registros holandeses. No primeiro ano de vida, a TEV ocorre em associação com cateteres endovenosos, envolvendo membros superiores, e como trombose da veia renal, duas vezes mais em meninos do que meninas. Outros fatores de risco encontrados são cirurgia e trauma, neoplasias, doenças auto-imunes e infecção. Crianças com deficiências de fatores anticoagulantes naturais, como antitrombina, proteína C, proteína S, necessitam de situações adicionais adquiridas para o desenvolvimento de TEV, acentuando seu caráter multifatorial. Tromboses venosas relacionadas à cateteres venosos centrais são cada vez mais registradas nas revisões de óbitos em crianças.⁽³⁰⁾

Conclusão

Os dados epidemiológicos não são totalmente confiáveis, as vezes apresentam resultados aparentemente conflitantes, mas permitem algumas constatações claras: (1) TEV é uma doença comum; (2) TEV é potencialmente recorrente; (3) TEV é potencialmente fatal; (4) os óbitos por TEP ocorrem precocemente; (5) TEP pode levar à morte súbita; (6) todas as faixas etárias são susceptíveis de eventos tromboembólicos, que aumentam exponencialmente com a idade; (7) a incidência de TEV tem se mantido relativamente estável nos últimos 20 anos; (8) o TEV é uma condição prevalente em pacientes hospitalizados; (9) passado o evento agudo, a mortalidade associada ao TEP depende mais da evolução da doença de base; (10) morte por TEP é incomum se instituído tratamento para impedir recorrência imediata; (11) o tratamento anticoagulante na vigência de evento inicial de TEV acarreta risco mínimo; (12) após a suspensão da anticoagulação há risco de recorrência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
2. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36:417-22
3. Morrell MT, Dunil MS. The postmortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968;55:347.
4. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989;42:135-9.
5. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: Epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1-6.
6. Gillum RF. Pulmonary embolism in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987;113: 1262-64.
7. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardham NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-38.
8. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861-866.
9. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
10. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452-63.
11. Moser MK. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
12. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
13. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: Relations to age, sex, and race. *Chest* 1999;116:909-13.
14. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:10S-17S.
15. Egermayer P, Town GI. The clinical significance of pulmonary embolism: uncertainties and implications for treatment - a debate. *J Inter Med* 1997;241:5-10.
16. Dismuke SE, Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death: The changing mortality in hospitalized patients. *JAMA* 1986;255:2039-42.
17. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988;148:1425-26.
18. Maffei FHA, Faleiros ATS, Venezian CA, Franco MF. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. *Rev Ass Med Bras* 1980;26:7-9.
19. Menna-Barreto SS, Cerski MR, Gazzana MB, Stefani SD, Rossi R. Tromboembolia pulmonar em necropsias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1985 - 1995. *J Pneumol* 1997;23:131- 36.
20. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *New Eng J Med* 1993; 308:1000-5.
21. Lindblad B, Styernby NJH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991;3023:709-11.
22. The PIOPED Investigators. Values of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism - results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
23. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz S et al. The clinical course of pulmonary embolism. *New Engl J Med* 1992;326:1240-45.
24. Van Beek EJR, Kuijper PMM, Büller HR, Brandjes DPM, Bossuyt PMM, ten Cate JW. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997;157:25-98.
25. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
26. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M et al. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International cooperative Pulmonary Embolism Registry. *The Lancet* 1999;353:1386-89.
27. Togli MR, Nolan T. Venous thromboembolism during pregnancy: A current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1996;52:60-72.
28. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: A population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:104-10.
29. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Huirsh K, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44.
30. Nowak-Götti U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborn, infants and children. *Thromb Haemost* 2001;86:464-74. ■