

## NHETS – Estudo de Necrópsias de Pacientes Submetidos a Transplante Cardíaco

*NHETS – Necropsy Heart Transplantation Study*

Thiago Ninck Valette, Silvia Moreira Ayub-Ferreira, Luiz Alberto Benvenuti, Victor Sarli Issa, Fernando Bacal, Paulo Roberto Chizzola, Germano Emilio Conceição Souza, Alfredo Inácio Fiorelli, Ronaldo Honorato Barros dos Santos, Edimar Alcides Bocchi

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Discordâncias entre diagnóstico pre e post-mortem são relatadas na literatura, podendo variar de 4,1 a 49,8% dentre os casos encaminhados para exame necroscópico, com importante repercussão no tratamento dos pacientes.

**Objetivo:** Analisar pacientes com óbito após o transplante cardíaco e confrontar os diagnósticos pre e post-mortem.

**Métodos:** Por meio da revisão de prontuários, foram analisados dados clínicos, presença de comorbidades, esquema de imunossupressão, exames laboratoriais, causa clínica do óbito e causa do óbito à necrópsia. Foram confrontadas, então, a causa clínica e a causa necroscópica do óbito de cada paciente.

**Resultados:** Foram analisados 48 óbitos submetidos à necrópsia no período de 2000 a 2010; 29 (60,4%) tiveram diagnósticos clínico e necroscópico concordantes, 16 (33,3%) tiveram diagnósticos discordantes e três (6,3%) tiveram diagnóstico não esclarecido. Entre os discordantes, 15 (31,3%) apresentaram possível impacto na sobrevida e um (2,1%) não apresentou impacto na sobrevida. O principal diagnóstico clínico feito equivocadamente foi o de infecção, com cinco casos (26,7% dos discordantes), seguido por rejeição hiperaguda, com quatro casos (20% dos discordantes), e tromboembolismo pulmonar, com três casos (13,3% dos discordantes).

**Conclusão:** Discordâncias entre o diagnóstico clínico e achados da necrópsia são comumente encontradas no transplante cardíaco. Novas estratégias no aperfeiçoamento do diagnóstico clínico devem ser introduzidas, considerando-se os resultados da necrópsia para melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca por meio do transplante cardíaco. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):505-509)

**Palavras-chave:** Transplante de Coração; Autopsia.

### Abstract

**Background:** Discrepancies between pre and post-mortem diagnoses are reported in the literature, ranging from 4.1 to 49.8 % in cases referred for necropsy, with important impact on patient treatment.

**Objective:** To analyze patients who died after cardiac transplantation and to compare the pre- and post-mortem diagnoses.

**Methods:** Perform a review of medical records and analyze clinical data, comorbidities, immunosuppression regimen, laboratory tests, clinical cause of death and cause of death at the necropsy. Then, the clinical and necroscopic causes of death of each patient were compared.

**Results:** 48 deaths undergoing necropsy were analyzed during 2000-2010; 29 (60.4 %) had concordant clinical and necroscopic diagnoses, 16 (33.3%) had discordant diagnoses and three (6.3%) had unclear diagnoses. Among the discordant ones, 15 (31.3%) had possible impact on survival and one (2.1%) had no impact on survival. The main clinical misdiagnosis was infection, with five cases (26.7 % of discordant), followed by hyperacute rejection, with four cases (20 % of the discordant ones), and pulmonary thromboembolism, with three cases (13.3% of discordant ones).

**Conclusion:** Discrepancies between clinical diagnosis and necroscopic findings are commonly found in cardiac transplantation. New strategies to improve clinical diagnosis should be made, considering the results of the necropsy, to improve the treatment of heart failure by heart transplantation. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):505-509)

**Keywords:** Heart Transplantation; Autopsy.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Thiago Ninck Valette •  
Avenida Interlagos, 871, bloco 7, apto. 43, Jardim Marajoara. CEP 04661-100, São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: thiago.valette@gmail.com, t\_valette@hotmail.com  
Artigo recebido em 20/08/13; revisado em 17/11/13; aceito em 18/11/13.

DOI: 10.5935/abc.20140039

## Introdução

O exame necroscópico tem contribuído para a evolução do conhecimento médico. Entretanto, a frequência com que os centros médicos realizam necropsias vem se reduzindo nas últimas décadas, em diferentes casuísticas. As razões aventadas para esse fenômeno são diversas e incluem aspectos culturais, negativa das famílias, ausência de fontes financiadoras do procedimento, envelhecimento da população e menor interesse em achados necroscópicos em idosos, redução do interesse científico nos achados necroscópicos e hesitação frente à possibilidade de detecção de erros médicos. Em que pese essa tendência histórica, discordâncias entre diagnóstico *pre* e *post-mortem* continuam a ser relatadas, podendo variar de 4,1 a 49,8% dos casos encaminhados para exame necroscópico<sup>1</sup>. Não se avaliaram, em casuística recente, os diagnósticos obtidos com dados clínicos *pre-mortem* e diagnósticos necroscópicos de pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Este estudo se propôs a analisar pacientes com óbito após o transplante cardíaco e que tenham sido submetidos à necropsia, analisando as causas de morte e confrontando os diagnósticos *pre* e *post-mortem*.

## Métodos

Análise retrospectiva por meio de consulta ao prontuário médico dos óbitos de transplante cardíaco submetidos à necropsia no período de 2000 a 2010. Foram coletados os dados clínicos para análise de presença de comorbidades, esquema de imunossupressão, resultado de exames laboratoriais, causa clínica do óbito e causa do óbito à necropsia.

O diagnóstico *pre-mortem* de óbito foi confrontado com o *post-mortem*, sendo, então, classificadas as discordâncias entre os dois diagnósticos de acordo com os critérios de Goldman e cols.<sup>2</sup> adaptados por Battle e cols.<sup>3</sup>, havendo ainda os casos não classificados<sup>4</sup>. A classificação ficou do seguinte modo:

- Discordâncias maiores
  - classe I: discordâncias em diagnóstico principal, com impacto na sobrevida;
  - classe II: discordâncias no diagnóstico principal, sem impacto na sobrevida;
- Discordâncias menores:
  - classe III: discordâncias em diagnósticos secundários não diretamente relacionados ao óbito;
  - classe IV: discordâncias em diagnósticos menores não diagnosticáveis, mas com possível importância epidemiológica ou genética;
- Concordantes:
  - classe V: diagnósticos concordantes;
- Casos não classificados:
  - classe VI: pacientes cujo diagnóstico clínico ou necroscópico não pode ser realizado de forma adequada.

Os óbitos foram também diferenciados como precoces ou tardios, sendo precoces os que ocorreram até 1 ano após o

transplante e tardios aqueles que ocorreram após 12 meses. As discordâncias foram avaliadas nesses dois grupos, verificando-se as causas de óbito.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa. Não foi necessária a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, por se tratar de um estudo retrospectivo baseado na consulta de prontuários.

O estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, processo 2010/12278-5.

## Resultados

Entre 2000 a 2010, 124 pacientes submetidos a transplante cardíaco evoluíram a óbito. O transplante cardíaco dos 124 pacientes datava de fevereiro de 1987 a março de 2010. Destes 124 pacientes, 48 foram submetidos à necropsia, os quais caracterizam a amostra estudada. Na Figura 1, é apresentado o fluxograma da seleção dos casos do estudo.

A média de idade foi de 41 anos, e 67% dos pacientes eram homens. O tempo de seguimento médio pós-transplante foi de  $991 \pm 1.728$  dias. A etiologia da cardiopatia (prévia ao transplante) mais frequente foi cardiopatia chagásica. Quanto às comorbidades, 44% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica; 31%, dislipidemia; e 18%, diabetes melito. Na Tabela 1 são apresentadas as características gerais dos pacientes.

Dos 48 casos analisados, 29 (60,4%) tiveram diagnósticos clínico e necroscópico concordantes (classe V), 16 (33,3%) tiveram diagnósticos discordantes e três (6,3%) tiveram diagnóstico não esclarecido (classe VI). Entre os discordantes, 15 (31,3%) apresentaram possível impacto na sobrevida (classe I) e um (2,1%) não apresentou impacto na sobrevida (classe II). O principal diagnóstico clínico feito equivocadamente foi o de infecção, com cinco casos (26,7% dos discordantes), seguido por rejeição hiperaguda, com quatro casos (20% dos discordantes), e por tromboembolismo pulmonar, com três casos (13,3% dos discordantes). Na Figura 2, é apresentado o gráfico de distribuição das necropsias, com base na classificação de discordâncias. Na Figura 3 e na Tabela 2 são confrontados os diagnósticos clínico e necroscópico dos casos discordantes classe I.

Foram classificados como precoces 62,5% dos óbitos (30 casos) e como tardios 37,5% (18 casos). Dentre os precoces, 56% foram concordantes (classe V), 33% discordantes com impacto na sobrevida (classe I), 3% discordantes sem impacto na sobrevida (classe II) e 6% apresentaram diagnóstico não esclarecido (classe VI). Dentre os tardios, 67% foram concordantes (classe V), 28% discordantes com impacto na sobrevida (classe I) e 5,6% apresentaram diagnóstico não esclarecido (classe VI).

As causas de óbito encontradas nas necropsias foram: disfunção aguda do enxerto (22,9%), rejeição aguda (20,8%), infecção (18,8%), Doença Vascular do Enxerto (DVE – 16,7%), outras causas (14,6%) e não esclarecida (6,3%).

No grupo dos óbitos classificados como precoces, 37% das causas de óbito foram por disfunção aguda do enxerto, 20% por rejeição aguda humoral, 16,7% por choque séptico, 16,7% de outras causas e 6% de causa não esclarecida.

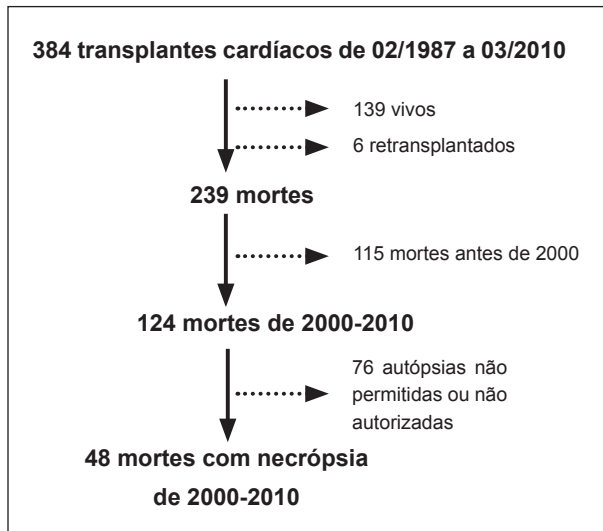


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos casos.

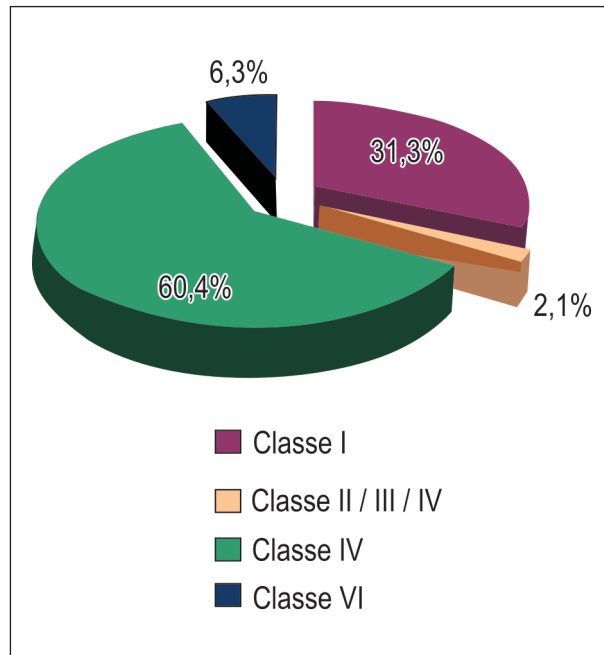


Figura 2 - Distribuição das discordâncias entre diagnóstico clínico e necroscópico.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes estudados

Características	n = 48
Idade (anos)	41 ± 16
Sexo masculino (%)	67
Seguimento após transplante (dias)	991 ± 1.728
Etiologia (%)	
Isquêmica	14,6
Idiopática	29,2
Hipertensiva	2,1
Doença de Chagas	31,3
Outras	13
Hipertensão arterial sistêmica (%)	44
Diabetes melito (%)	18
Dislipidemia (%)	31
Leucócitos	8.590 ± 4.972
Sódio (mEq/L)	136 ± 4
Creatinina (mg/dL)	1,9 ± 0,6
Ureia (mg/dL)	79 ± 56
Potássio (mEq/L)	4,5 ± 0,6
Hemoglobina (g/dL)	12,5 ± 2,17
Medicações (%)	
Ciclosporina	50
Tacrolimus	14,6
Micofenolato mofetil	54
Corticosteroides	77
Azatioprina	29,2
Sirolimus	14,6

No grupo dos tardios, 45% das causas de óbito foram por DVE, 17% de rejeição aguda celular, 11% de choque séptico, 22% de outras causas e 5% de causa não esclarecida.

## Discussão

Nosso trabalho mostrou uma frequência significativa de discordância entre os diagnósticos clínico e necroscópico da causa de óbito, na maioria das vezes com possível impacto na sobrevida.

Na literatura, não foram encontrados trabalhos recentes que comparassem as causas clínicas e necroscópicas de óbitos em pacientes submetidos a transplante cardíaco, tornando este trabalho uma ferramenta atual para análise dessas informações.

Por outro lado, a taxa de discordância da presente casuística, em média, foi superior àquela observada em outras séries de pacientes não relacionados ao transplante cardíaco. Em pacientes internados em unidade de cuidados intensivos encontraram-se valores de 7,5 a 23% para discordâncias classificadas como maiores e de 11 a 13% para menores<sup>5,6</sup>. No caso de pacientes internados em hospital geral, houve 6 a 37% de discordâncias maiores e 25 a 28% de menores<sup>7-9</sup>.

O diagnóstico necroscópico mais difícil de ser aventado clinicamente foi a disfunção aguda do enxerto. Na presente casuística, este foi confundido com rejeição hiperaguda, choque hemorrágico e choque séptico. Esses dados evidenciam a dificuldade da confirmação desse diagnóstico na prática clínica, já que ele depende das situações relacionadas ao perioperatório (condições do doador, tempo de isquemia, proteção miocárdica e hipertensão pulmonar prévia do receptor) e do grau de suspeição do médico responsável, já que não existe nenhum marcador específico para esse diagnóstico.

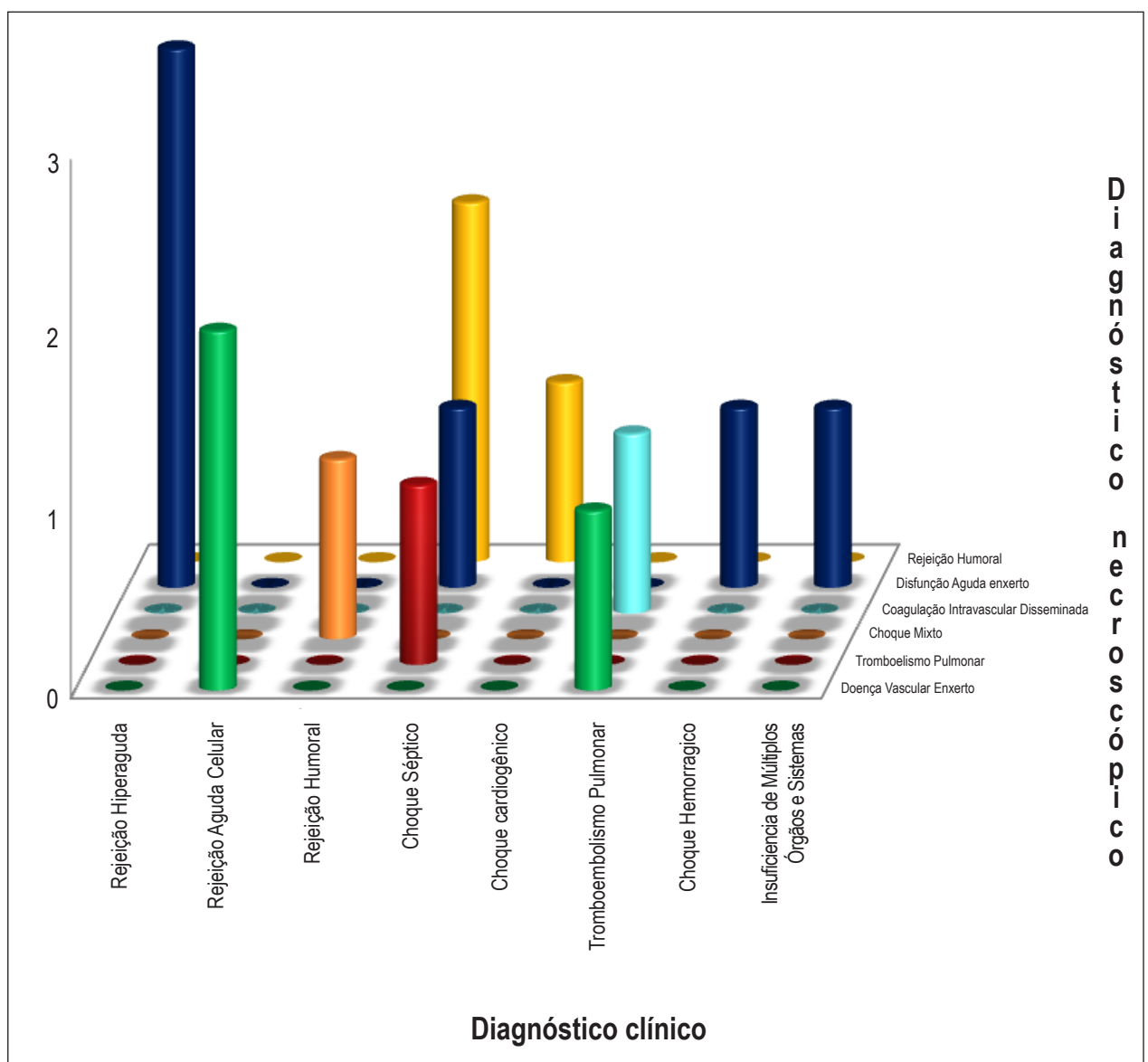


Figura 3 - Confrontamento entre os diagnósticos clínico e necropsico dos casos discordantes classe I.

Tabela 2 - Confrontamento entre os diagnósticos clínico e necropsico dos casos discordantes classe I

		Diagnóstico Clínico							
		RH	RAC	RAH	CS	CC	TEP	CH	IIMOS
Diagnóstico Necropsico	DVE		2				1		
	TEP				1				
	CM			1					
	CIVD						1		
	DAE	3			1			1	1
	RAH				2	1			

RH: rejeição hiperaguda; RAC: rejeição aguda celular; RAH: rejeição aguda humoral; CS: choque séptico; CC: choque cardiogênico; TEP: tromboembolismo pulmonar; CH: choque hemorrágico; IIMOS: insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas; DVE: doença vascular do enxerto; CM: choque misto; CIVD: coagulação intravascular disseminada; DAE: disfunção aguda do enxerto.

Outro diagnóstico necroscópico não suspeitado *pre-mortem* foi a DVE. Este foi confundido com outras situações que levam à disfunção ventricular com rejeição celular e tromboembolismo pulmonar. Apesar da DVE ser uma das principais causas tardias de óbito pós-transplante<sup>10</sup>, também é necessária uma dose de suspeição do clínico para se proceder ao método diagnóstico adequado.

Finalmente, outro frequente erro diagnóstico foi a rejeição aguda humoral, da qual se conhece a dificuldade diagnóstica, necessitando-se de métodos imuno-histológicos avançados como imunofluorescência e imunoperoxidase, além do paciente ter condições clínicas de ser submetido ao procedimento de biópsia endomiocárdica.

Levando-se em conta apenas a causa necroscópica de óbito, os dados do presente estudo são semelhantes aos da literatura<sup>11,12</sup>, com destaque para disfunção aguda do enxerto, infecção, rejeição e DVE. Separando-se os óbitos em precoces e tardios, destacaram-se a disfunção aguda do enxerto e a DVE, respectivamente.

Quanto à causa da miocardiopatia que levou ao transplante, esta casuística difere da encontrada no relatório anual da *International Society of Heart and Lung Transplantation*, de 2012. Enquanto a etiologia prevalente neste estudo foi cardiopatia chagásica seguida por miocardiopatia dilatada idiopática, nos dados mundiais a etiologia mais prevalente foi a miocardiopatia dilatada idiopática (54%), seguida por cardiopatia isquêmica (37%)<sup>10</sup>. Essa diferença se dá pela prevalência da doença de Chagas em nosso meio, diferentemente do que acontece na Europa e América do Norte.

Dentre as limitações deste trabalho, deve-se ressaltar o tamanho da amostra, que reflete a diminuição do número de necropsias nas últimas décadas, como já mencionado. Por conseguinte, apenas 38,7% dos óbitos, entre 2000 e 2010, foram submetidos a necropsias e foram incluídos no trabalho, o que pode interferir nos resultados.

Ainda pode-se acrescentar que a análise de prontuários pode não revelar precisamente a causa clínica do óbito, já que fatores como preenchimento incompleto dos prontuários e dificuldade

de entendimento dos prontuários mais antigos, que ainda não eram eletrônicos, podem interferir na impressão sobre a causa clínica de óbito aventada.

## Conclusão

Discordâncias entre o diagnóstico clínico e achados da necropsia são comumente encontradas no transplante cardíaco. Novas estratégias no aperfeiçoamento do diagnóstico clínico devem ser introduzidas, considerando-se os resultados da necropsia para melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca por meio do transplante cardíaco.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ayub-Ferreira SM, Bocchi EA; Obtenção de dados: Valette TN, Ayub-Ferreira SM, Benvenuti LA, Bacal F, Chizzola PR, Souza GEC, Fiorelli AI, Santos RHB; Análise e interpretação dos dados: Valette TN, Ayub-Ferreira SM, Benvenuti LA, Issa VS, Bacal F, Chizzola PR, Souza GEC, Fiorelli AI, Santos RHB; Análise estatística: Ayub-Ferreira SM, Issa VS; Redação do manuscrito: Valette TN; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ayub-Ferreira SM, Benvenuti LA, Issa VS, Bocchi EA; Supervisão/ como investigador principal: Bocchi EA.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado parcialmente por FAPESP.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo com dissertações e teses de pós-graduação.

## Referências

1. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *JAMA*. 2003;289(21):2849-56.
2. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med*. 1983;308(17):1000-5.
3. Battle RM, Pathak D, Humble CG, Key CR, Vanatta PR, Hill RB, et al. Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnoses. *JAMA*. 1987;258(3):339-44.
4. Bellwald M. [Autopsies with unsatisfactory results]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1982;112(3):75-82.
5. Mort TC, Yeston NS. The relationship of pre mortem diagnoses and post mortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27(2):299-303.
6. Tejerina E, Esteban A, Fernández-Segoviano P, María Rodríguez-Barbero J, Gordo F, Frutos-Vivar F, et al. Clinical diagnoses and autopsy findings: discrepancies in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(3):842-6.
7. De Escalante Yangüela B, Oncins Torres R, Sampedro Felú JA, Lacasa Marzo J, Figueras Ara C, Nájjar Subías M. [Descriptive study of autopsies of internal medicine department at the hospital of barbastro and clinico-pathological correlation]. *An Med Interna*. 2000;17(9):460-4.
8. Kotovicz F, Mauad T, Saldiva PH. Clinico-pathological discrepancies in a general university hospital in São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(5):581-8.
9. Bürgesser MV, Camps D, Calafat P, Diller A. [Discrepancies between clinical diagnoses and autopsy findings]. *Medicina (B Aires)*. 2011;71(2):135-8.
10. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(10):1052-64.
11. Alexander RT, Steenbergen C. Cause of death and sudden cardiac death after heart transplantation: an autopsy study. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(5):740-8.
12. Zuppan CW, Wells LM, Kerstetter JC, Johnston JK, Bailey LL, Chinnock RE. Cause of death in pediatric and infant heart transplant recipients: review of a 20-year, single-institution cohort. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):579-84.