

MAÍRA PIERI RIBEIRO

**Relação entre laudos clínicos e autópsias em adolescentes
com doenças crônicas de um centro terciário**

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

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur
Almeida da Silva

São Paulo

2022

MAÍRA PIERI RIBEIRO

**Relação entre laudos clínicos e autópsias em adolescentes
com doenças crônicas de um centro terciário**

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

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur
Almeida da Silva

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Maíra Pieri
Relação entre laudos clínicos e autópsias em
adolescentes com doenças crônicas de um centro
terciário / Maíra Pieri Ribeiro. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Autópsia 2.Morte 3.Adolescente
4.Doença crônica 5.Pneumonia 6.Leveduras

USP/FM/DBD-279/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A meus familiares, amigos, professores, pacientes e a todos que, de alguma forma, participaram da realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por permitir que eu tenha saúde e pelas oportunidades para que eu possa estar concretizando essa importante etapa da minha vida e por ter permitido, através da minha família, amigos e mestres percorrer essa trilha que nunca imaginei poder alcançar. A Ele e a todos, minha eterna gratidão e amor.

Ao meu esposo Paulo pelo apoio incondicional em todas as minhas escolhas de vida, por ser meu maior apoiador e companheiro de todos os momentos, referencia de amor, dedicação, sabedoria, honestidade e caráter. Jamais terei palavras suficientes para agradecer a você por tudo. Com certeza minha vida é mais feliz ao seu lado.

Aos meus filhos Rodrigo e Maíne que me ensinaram o verdadeiro sentido do amor incondicional, que tornam cada dia da minha vida mais doce, suave e feliz e que para os quais eu daria minha vida e o mundo. Que souberam entender a divisão do meu tempo entre matinar e me dedicar a Medicina. Que indiretamente me deixaram exercitar o meu lado pediatra que eu carregava desde a infância em meus sonhos. Gratidão por sempre estarem ao meu lado e fazerem parte da minha vida.

A meus pais Orandir (in memoriam) e Heloisa pelas orientações ao longo da minha vida para a formação da pessoa que sou e por terem me ensinado que o que realmente importa é fazer o bem, sempre com muita responsabilidade, trabalho e dedicação. Agradeço por serem referenciais de amor, trabalho, honestidade, caráter e valores familiares.

As minhas irmãs Lara e Doriana pelo companheirismo em todas as etapas da minha vida. Crescer ao lado de vocês, sendo um pouco mãe e um pouco irmã sempre foi um enorme prazer e continua sendo. Ter trabalhado com vocês por grande parte da minha vida me permitiu estarmos ainda mais próximas, sempre nos respeitando e aprendendo sobre a beleza das diferenças entre cada uma de nós. Gratidão por existirem em minha vida.

Ao meu cunhado José Alexandre e sobrinhos Luís Felipe, Pedro, Lorenzo, Fabrício e Francesco pelo movimento masculino amoroso que trouxeram para esta família que era tão feminina, fazendo da família Pieri uma grande família. Muito obrigada.

A minha futura nora Josyanne e genro Fernando pelo amor, companheirismo e felicidade que proporcionam aos meus filhos. Sou muito grata a vocês que já fazem parte da nossa família e os considero como filhos.

Ao meu orientador, mestre, amigo e “pai” Dr. Clovis Artur Almeida da Silva minha eterna gratidão. Você me ensinou muito e acreditou no meu potencial mesmo tendo mais idade do que os alunos regulares. Sua dedicação, acolhimento, paixão pelo que faz e principalmente sua delicadeza em tratar cada pessoa a sua volta, serão sempre um exemplo e estímulo para que eu busque o melhor de mim em todos os aspectos da minha vida. Seus ensinamentos estarão sempre comigo e sou eternamente grata por todo apoio, dedicação e carinho.

Ao mestre e amigo Dr. Amaro N. Duarte-Neto minha eterna gratidão. Você me ensinou muito sobre dedicação, trabalho e paciência. Seus ensinamentos estarão sempre comigo e sou eternamente grata por todo apoio, disponibilidade e ajuda. Você foi essencial nessa trajetória de unirmos a pediatria com a patologia. Gratidão pelo seu acompanhamento.

Aos queridos e admiráveis mestres que direta ou indiretamente participaram do meu caminhar nestes anos de formação do doutorado agradeço por todo apoio, ensinamentos e atenção, assim como participaram ativamente do artigo científico. Heloisa H. Marques, Maria F. B. Pereira, Lilian M. Cristofani, Vicente Odone-Filho, Lucia M. A. Campos, Adriana M. E. Sallum, Magda Carneiro-Sampaio, Artur F. Delgado, Werther B. Carvalho, Thais Mauad. Vocês foram essenciais nessa trajetória, mas, acima de tudo, são exemplo de sabedoria e competência. Muito obrigada.

Aos meus queridos colegas de doutorado, residentes, parceiros e amigos em especial ao Benito Lourenço, meu chefe da Residência em Medicina do Adolescente no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP, que me ensinou muito do que sei hoje e aplico na minha prática clínica assim

como docência, meu eterno agradecimento por terem tornado esse período de aprendizado tão especial.

Aos queridos pós-graduandos, residentes, ex-residentes e amigos do Instituto da Criança e da Patologia da Faculdade de Medicina da USP, agradeço pela parceria, carinho e apoio durante essa caminhada.

À Dra. Livia Lindoso pela ajuda nas análises estatísticas com paciência, generosidade e competência, o meu muito obrigada.

Aos pacientes e seus familiares que tornaram possível a realização desse estudo.

A todos que contribuíram de alguma forma para a conclusão dessa Tese, o meu muito obrigada.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVA.....	4
3. OBJETIVOS.....	6
4. MÉTODOS.....	8
5. RESULTADOS.....	14
6. DISCUSSÃO.....	23
7. CONCLUSÕES.....	28
8. REFERÊNCIAS	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP= Anatomopatológico

F= Feminino

HIV= Vírus da imunodeficiência humana

ICr-HC-FMUSP= Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo

ITACI= Instituto de Tratamento do Câncer Infantil

M= Masculino

NA= Não se aplica

OMS= Organização Mundial da Saúde

SP= São Paulo

UTI= Unidade de terapia intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, diagnósticos clínico e anatomopatológico de acordo com as autopsias, e classes de Goldman com grandes discrepâncias entre estes dois diagnósticos (classes I ou II) em adolescentes com doenças crônicas.....	17
Tabela 2 - Dados demográficos, hospitalizações e medidas de suporte em 85 óbitos de adolescentes com doenças crônicas comparando autopsias com classes I/II versus classes III/IV/V de Goldman num período de 18 anos.....	18
Tabela 3 - Principais doenças crônicas em 85 óbitos de adolescentes comparando autopsias com classes I/II versus classes III/IV/V de Goldman em um período de 18 anos.....	19
Tabela 4 - Anatomopatológico das autópsias de 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autopsias com classes I/II versus classes III/IV/V de Goldman em um período de 18 anos.....	20
Tabela 5 - Outros resultados do anatomopatológico das autópsias de 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autópsias com classes I/II versus classes III/IV/V de Goldman em um período de 18 anos.....	21
Tabela 6 - Causa básica do óbito de 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autopsias com classes I/II versus classes III/IV/V de Goldman em um período de 18 anos..	22
Tabela 7 - Causa imediata do óbito de 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autopsias com classes I/II versus classes III/IV/V de Goldman em um período de 18 anos.....	22

Resumo

Ribeiro MP. *Relação entre laudos clínicos e autópsias em adolescentes com doenças crônicas de um centro terciário* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Objetivo: Avaliar a discordância entre diagnóstico clínico de óbito e achados de autópsias em adolescentes com doenças crônicas. **Métodos:** Estudo transversal de uma amostra de autópsias de adolescentes que faleceram em um hospital terciário de crianças e adolescentes ao longo de 18 anos consecutivos. Nesse período, ocorreram $n=2.912$ óbitos e $n=581/2.912$ (20%) ocorreram em adolescentes. Destes, $n=85/581$ (15%) tinham autópsias e foram analisadas. Os resultados foram divididos em dois grupos: Goldman classes I ou II (alta discordância entre diagnóstico clínico principal de óbito e achados anatomopatológicos, $n=26$) e Goldman classes III, IV ou V (baixa ou nenhuma discordância entre esses dois parâmetros, $n= 59$). **Resultados:** A mediana da idade no óbito [13,5 (10-19) vs. 13 (10-19) anos, $p=0,495$] e duração da doença [22 (0-164) vs. 20 (0-200) meses, $p=0,931$], e as frequências para sexo masculino (58% vs. 44%, $p=0,247$) foram semelhantes entre classes I/II versus classes III/IV/V. As frequências de pneumonia (73% vs. 48%, $p=0,029$), abscesso pulmonar (12% vs. 0%, $p=0,026$), bem como isolamento de levedura (27% vs. 5%, $p=0,008$) e vírus (15% vs. 2%, $p=0,029$) identificados na autópsia foram significativamente maiores nos adolescentes com classes Goldman I/II em comparação com aqueles com classes Goldman III/IV/V. Em contrapartida, o edema cerebral foi significativamente menor nos adolescentes do primeiro grupo (4% vs. 25%, $p=0,018$). **Conclusões:** Este estudo mostrou que 30% dos adolescentes com doenças crônicas apresentaram grande discrepância entre diagnóstico clínico do óbito e achados da necropsia, causados principalmente por infecções. Pneumonia, abscesso pulmonar, bem como isolamento de leveduras e vírus foram identificados nos achados da autópsia nos grupos com maiores discrepâncias.

Descritores: Autópsia; Morte; Adolescente; Doença crônica; Pneumonia; Leveduras.

Abstract

Ribeiro MP. *Relationship between clinical diagnosis of death and autopsies in adolescents with chronic diseases from a tertiary hospital* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Objectives: To evaluate disagreement between clinical diagnosis of death and autopsy findings in adolescents with chronic diseases. **Methods:** A cross-sectional study included a sample of adolescents' autopsies who died in a children's and adolescent's tertiary hospital over 18 consecutive years. During this period, there were n=2912 deaths, and n=581/2912 (20%) occurred in adolescents. Of these, n=85/581 (15%) underwent autopsies and were analyzed. Further results were divided into two groups: Goldman classes I or II (high disagreement between main clinical diagnosis of death and anatomopathological findings, n=26) and Goldman classes III, IV or V (low or no disagreement between these two parameters, n=59). **Results:** Median age at death [13.5 (10-19) vs. 13 (10-19) years, p=0.495] and disease duration [22 (0-164) vs. 20 (0-200) months, p=0.931], and frequencies for males (58% vs. 44%, p=0.247) were similar between classes I/II versus classes III/IV/V. The frequency of pneumonia (73% vs. 48%, p=0.029), pulmonary abscess (12% vs. 0%, p=0.026), as well as isolation of yeast (27% vs. 5%, p=0.008) and virus (15% vs. 2%, p=0.029) identified in the autopsy were significantly higher in adolescents with Goldman classes I/II compared to those with Goldman classes III/IV/V. In contrast, cerebral edema was significantly lower in adolescents of the first group (4% vs. 25%, p=0.018). **Conclusion:** This study showed that 30% of the adolescents with chronic diseases had major discrepancy between clinical diagnosis of death and autopsy findings, mainly caused by infections. Pneumonia, pulmonary abscess, as well as isolation of yeast and virus were identified at autopsy findings in the groups with major discrepancies.

Descriptors: Autopsy; Death; Adolescent; Chronic disease; Pneumonia; Yeasts.

1. INTRODUÇÃO

A adolescência é frequentemente associada com início da puberdade, que traz alterações dramáticas nos níveis hormonais em ambos os sexos^{1,2}. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os adolescentes são definidos como os jovens com idade entre 10 e 19 anos e 11 meses^{2,3}.

Um fato relevante é que incidência e prevalência de doenças crônicas estão aumentando na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento⁴. Aproximadamente 15% a 20% de todas as crianças e adolescentes têm uma doença crônica. Em 65% destes, a doença é grave, sendo muitas delas com longos períodos de atividade e uso de medicamentos imunossupressores⁴⁻⁶. A doença crônica também pode atrasar crescimento, puberdade e a maturação dos sistemas biológicos através da falta de nutrientes, além de um indiscutível aumento da morbimortalidade⁴.

O Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP) realiza anualmente pouco mais de 7.000 internações e 31.000 atendimentos de Pronto Socorro. A taxa de ocupação institucional dos leitos é de 80%, sendo 58 o número total de leitos em enfermaria e 20 de terapia intensiva pediátrica. O número de óbitos também é considerável, sendo que de 2000 a 2017 ocorreram 2912 óbitos em todas as faixas etárias. Destes, 20% dos óbitos ocorreram em adolescentes⁴.

Além disto, estudos avaliando a mortalidade em populações de adolescentes têm sido habitualmente focados em doenças crônicas específicas, tais como neurológicas⁷, reumatológicas⁸, oncológicas⁹, entre outras, assim como avaliando autópsias em múltiplas faixas etárias¹⁰.

Recentemente, avaliamos a mortalidade em adolescentes e adultos jovens com doenças crônicas acompanhadas no ICr-HC-FMUSP e Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI). Quase 20% das mortes ocorreram em adolescentes e jovens adultos, e as cinco principais causas de óbito foram: neoplasias (54%), doenças hepáticas/transplantes hepáticos (10%), vírus da imunodeficiência humana (HIV) (6%) e lúpus eritematoso sistêmico juvenil/artrite idiopática juvenil (5%)⁴. Neste estudo, informações foram obtidas através da Declaração de Óbito, não tendo sido realizadas análises uniformes e sistematizadas para todas as autópsias pelos mesmos patologistas⁴.

De fato, as autópsias são consideradas “padrão ouro” para diagnóstico do óbito¹⁰⁻¹⁷. O principal diagnóstico clínico de óbito pode ser comparado com o diagnóstico anatomopatológico das autópsias através dos critérios de Goldman. Estes critérios têm cinco classes¹⁰. Estas podem ser ainda classificadas em dois grupos: classes I/II (alta discordância entre principal diagnóstico clínico de óbito e anatomopatológico) e classes III/IV/V (baixa ou ausência de discordância entre principal diagnóstico clínico de óbito e anatomopatológico)^{16,18}.

Estudos sistematizados de autópsias avaliados por patologistas em populações pediátricas têm sido realizados mundialmente, habitualmente com avaliações simultâneas de pacientes previamente saudáveis e com condições crônicas, incluindo populações nas faixas etárias de neonatos, crianças, adolescentes e adultos¹²⁻¹⁷. Entretanto, até o presente momento, não há estudo que avaliou autópsias prioritariamente em uma população de adolescentes com doenças crônicas.

2. JUSTIFICATIVA

O ICr-HC-FMUSP e ITACI constituem um dos maiores centros pediátricos da América Latina que atende adolescentes com doenças crônicas, complexas, que acompanham em múltiplas especialidades e com altas taxas de morbimortalidade. Além disto, a ausência de uma pesquisa avaliando sistematicamente as autópsias em vários órgãos e sistemas, pelos mesmos patologistas, na população de adolescentes com doenças crônicas de um hospital universitário ainda não foi realizado, e estimulou a realização do presente trabalho.

3. OBJETIVOS

1. Avaliar discordância e concordância entre diagnóstico clínico do óbito e diagnóstico anatomopatológico da autopsia em adolescentes com doenças crônicas;
2. Verificar possíveis associações entre alta discordância versus baixa/ausência de discordância nas autópsias de adolescentes com doenças crônicas em relação a: dados demográficos, características das hospitalizações, medidas de suporte terapêutico, doenças crônicas envolvidas, características das autopsias e as causas registradas na declaração de óbito.

4. MÉTODOS

O presente estudo transversal retrospectivo inclui uma amostra de conveniência de óbitos nas diversas enfermarias do ICr-HC-FMUSP e ITACI, em 18 anos consecutivos (entre 2000 e 2017).

CrITÉRIOS de inclusÃO foram adolescentes diagnosticados com condiçÃO crônica, com idades entre 10 anos a 19 anos e 11 meses e que evoluíram para óbito nas diversas enfermarias do ICr-HC-FMUSP e ITACI. CritÉRIOS de exclusÃO foram prontuários com informações insuficientes, assim como informações insuficientes dos dados anatomopatológicos.

Durante este período, ocorreram n=2912 óbitos em todas as faixas etárias. Destes óbitos, n=581/2912 (20%) ocorreram em adolescentes. Além disto dos óbitos em adolescentes, n=85/581 (15%) realizaram autopsias e foram analisados na presente pesquisa. Este estudo foi retrospectivo e foi aprovado pelo Comitê de Ética Local do HC-FMUSP e não necessitou de um termo de consentimento livre e esclarecido.

As seguintes variáveis foram sistematicamente avaliadas nos prontuários, nas declarações de óbito e autópsias:

1. **Dados demográficos:** idade de óbito, sexo, procedência e duração da doença.
2. **Características da hospitalização:** duração da última hospitalização, número de hospitalizações prévias, óbito na unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica e óbito no pronto socorro.
3. **Medidas de suporte durante a hospitalização: cuidados paliativos;** realização de procedimentos cirúrgicos; necessidade de terapia renal substitutiva; uso de antibióticos, antifúngicos, droga vasoativa, albumina, produtos sanguíneos, ventilação mecânica, acesso venoso central, e

medidas de não ressuscitação.

4. **Diagnóstico de admissão:** Este grupo de pacientes, em sua grande maioria, apresentou doenças crônicas, incluindo neoplasias (leucemia, linfoma, osteosarcoma e outras neoplasias), obesidade e sobrepeso, doenças cardiopulmonares (insuficiência cardíaca, fibrose cística, cardiopatias congênitas, miocardite e pericardite crônica), hematológicas (anemia crônica, trombose, anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia imune, anemia falciforme, distúrbios de coagulação), neurológicas (epilepsia, encefalopatia crônica não progressiva, hidrocefalia, síndrome de *West*), renais (glomerulonefrite, doença renal crônica, tubulopatias, síndrome nefrótica), doenças genéticas (síndromes de *Turner*, *Down*, *Noonan*), doenças autoimunes (diabetes mellitus tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico juvenil, artrite idiopática juvenil, doença celíaca e doença inflamatória intestinal), doenças hepáticas (atresia de vias biliares, transplante hepático e outras hepatopatias) e HIV.
5. **Causas de óbito descritas na declaração de óbito:** 1) doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte (causa imediata) e 2) outras condições significativas que contribuíram para a morte (causa básica).
6. **Características das autópsias:** Estas foram sistematicamente revistas por dois patologistas e incluíram as seguintes avaliações sistemáticas macroscópicas e microscópicas de diversos órgãos e sistemas, tais como: cerebral (meningo-encefalite, hemorragia cerebral, infarto cerebral, herniação cerebral, edema cerebral, isquemia de parênquima); cardíaca

(cardiomegalia, isquemia de ventrículo esquerdo, derrame pericárdico, miocardite, endocardite pericardite, miocardioesclerose); vascular (aterosclerose, aneurisma, dissecação de aorta, vasculite); pulmonar (pneumonia, derrame pleural, pneumotórax, hemotórax, abscesso pulmonar, hemorragia pulmonar, tromboembolia pulmonar, edema pulmonar, infarto pulmonar, broncoaspiração, traqueite, massa mediastinal); hepática e biliar (ascite, hepatite, abscesso hepático, cirrose, obstrução de via biliar); pancreática (pancreatite); renal (pielonefrite, nefropatia crônica, obstrução de vias urinárias, infarto renal, alterações de órgãos genitais); baço (abscesso do baço, necrose do baço, esplenite); gastrointestinal (alterações de esôfago, gastrite hemorrágica, ulcera gástrica, colite, hemorragia digestiva, peritonite, hemoperitônio, obstrução intestinal, perfuração intestinal); outras alterações (alterações musculares, alterações articulares, alterações de pele, alterações genéticas, malformações); histogênese tumoral (leucemia mieloide aguda e leucemia linfóide aguda tipo A e B); sítio tumoral (linfomatopoiético, sistema nervoso central, cabeça e pescoço, mediastinal, cardíaco, pulmonar, hepático, pancreático, vias biliares, gastrointestinal, baço, renal, pélvico, ósseo e de pele); microrganismo (cocos Gram positivo e negativo, leveduras, hifomicetos, protozoários e vírus)

7. **Crítérios de Goldman:** Os diagnósticos clínicos de óbito foram comparados com os diagnósticos anatomopatológicos através dos critérios de *Goldman*. Em cada paciente o principal diagnóstico clínico de óbito foi comparado com o diagnóstico anatomopatológico através do

critério de *Goldman*. Este critério tem cinco classes: I a V. De acordo a esses critérios, as discrepâncias foram assim classificadas: ¹⁰

- Classe I - Diagnóstico principal deixou de ser identificado, com potencial impacto adverso na sobrevida e que poderia ter mudado com conduta diferente.
- Classe II - Diagnóstico principal deixou de ser identificado, sem impacto potencial na sobrevida e que não teria modificado o tratamento.
- Classe III - Deixou de ser identificado diagnóstico menos importante e relacionado com a doença terminal, mas não relacionado com a causa do óbito.
- Classe IV - Outros diagnósticos menos importantes deixaram de ser identificados.
- Classe V - Concordância absoluta entre diagnóstico clínico de óbito e anatomopatológico.

Os resultados das autopsias foram classificados em dois grupos: classes I/II (alta discordância entre principal diagnóstico clínico de óbito e anatomopatológico) e classes III/IV/V (baixa ou ausência de discordância entre principal diagnóstico clínico de óbito e anatomopatológico) ^{16,18}.

8. **Análise estatística:** Os resultados para as variáveis contínuas foram apresentados por meio de mediana (valor máximo e mínimo) ou média \pm desvio-padrão e, para variáveis categóricas, frequência e porcentagem. As comparações entre medianas foram realizadas pelo teste de *Mann-Whitney* e, para média, pelo teste *t de Student*. Para as variáveis categóricas, as diferenças foram calculadas pelo teste exato de *Fisher* e

qui-quadrado de *Pearson*. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

5. RESULTADOS

Autópsias foram realizadas em 85 adolescentes com doenças crônicas em 18 anos consecutivos. Destas autopsias, classe I de *Goldman* foi evidenciada em n=20/85 (24%), classe II em n=6/85 (7%), classe III em n=3/85 (3%), classe IV em n=0/85 (0%) e classe V em n=56/85 (66%).

A Tabela 1 inclui dados demográficos, diagnósticos clínico e anatomopatológico de acordo com as autopsias, e classes de *Goldman* com grandes discrepâncias entre estes dois diagnósticos (classes I ou II) em adolescentes com doenças crônicas. A principal causa de alta discordância entre principal diagnóstico clínico de óbito e anatomopatológico (classes I ou II de Goldman) foi infecção identificada na autópsia, tendo sido evidenciada em n=11/26 (42%) dos pacientes (Tabela 1).

As medianas de idade do óbito [13,5 (10-19) vs. 13 (10-19) anos, p=0,495] e do tempo de seguimento [22 (0-164) vs. 20 (0-200) meses, p=0,931], assim como as frequências de sexo masculino (58% vs. 44%, p=0,247) foram semelhantes entre autópsias classes I/II *versus* classes III/IV/V. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os outros dados demográficos e as características da morte nos 85 óbitos de adolescentes com doenças crônicas comparando autópsias classe I/II *versus* classe III/IV/V num período de 18 anos (Tabela 2).

Não houve diferenças estatísticas entre as frequências das principais doenças crônicas nos 85 óbitos de adolescentes comparando as autópsias classe I/II *versus* III/IV/V (p=0,553). Neoplasias foram as principais doenças crônicas evidenciadas nos dois grupos (Tabela 3).

As Tabelas 4 e 5 incluem os resultados do anatomopatológico das autópsias em 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autópsias

classes I/II *versus* classes III/IV/V em um período de 18 anos. As frequências de pneumonia (73% vs. 48%, $p=0,029$), abscesso pulmonar (12% vs. 0%, $p=0,026$), leveduras (27% vs. 5%, $p=0,008$) e vírus (15% vs. 2%, $p=0,029$) foram significativamente maiores nos adolescentes com autópsias classes I/II comparadas aquelas com classes III/IV/V (Tabelas 4 e 5). Por sua vez, edema cerebral foi significativamente menor nos adolescentes com autópsias classes I/II *versus* classes III/IV/V (4% vs. 25%, $p=0,018$) (Tabela 4).

De acordo aos dados da declaração de óbito, não houve diferenças entre causa básica do óbito (Tabela 6) e causa imediata do óbito (Tabela 7) em 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autópsias com classes I/II *versus* classes III/IV/V de *Goldman* em um período de 18 anos.

Tabela 1 – Dados demográficos, diagnósticos clínico e anatomopatológico de acordo com as autopsias, e classes de *Goldman* com grandes discrepâncias entre estes dois diagnósticos (classes I ou II) em adolescentes com doenças crônicas

Paciente	Idade na morte	Sexo	Diagnóstico clínico	Diagnóstico AP	Classes de Goldman
1	11	M	Pneumonia	Hemofagocitose difusa	I
2	12	F	Pneumonia	Pneumonia/citomegalovirose	I
3	13	M	Peritonite bacteriana	Candidíase disseminada	I
4	11	F	Sepse/choque séptico	Herniação cerebral	II
5	11	M	Farmacodermia	Pneumonia	I
6	11	M	Suboclusão intestinal	Choque hemorrágico	I
7	16	F	Sepse/choque séptico	Hemorragia pulmonar	I
8	11	F	Sepse/choque séptico	Pneumonia por Nocardia	I
9	16	M	Sepse/choque séptico	Pancreatite aguda	I
10	18	F	Choque hipovolêmico	Coagulação intravascular disseminada	I
11	14	M	Sepse/choque séptico	Pneumonia/citomegalovirose	II
12	19	F	Pericardite	Aspergilose invasiva	I
13	18	M	Indeterminado	Pneumonia aspirativa	I
14	11	F	Pancitopenia	Hemorragia cerebral	I
15	13	F	Pancitopenia	Aspergilose invasiva	II
16	14	M	Insuficiência respiratória aguda	Pneumonia	I
17	14	F	Insuficiência hepática	Aspergilose invasiva	I
18	11	M	Diarreia crônica	Criptococose	I
19	12	M	Neurotoxoplasmose	Aspergilose invasiva	I
20	12	F	Sepse/choque séptico	Pneumonia/laringite necrotizante bacteriana	II
21	10	M	Parada cardiorrespiratória	Pneumocystose jirovecii	I
22	17	F	Sepse/choque séptico	Pneumonia	II
23	15	M	Sepse/choque séptico	Pneumonia/volvo de sigmoide	I
24	16	M	Sepse/choque séptico	Pneumonia	II
25	14	M	Hemorragia alveolar	Choque séptico por candidíase disseminada	I
26	17	M	Hemorragia difusa	Pneumonia e abscesso mediastinal	I

AP – anatomopatológico, classe I - diagnóstico correto teria levado a conduta diferente com potencial cura ou sobrevida, classe II - diagnóstico correto provavelmente teria levado a conduta diferente com potencial cura ou sobrevida, F – feminino, M - masculino.

Tabela 2 – Dados demográficos, hospitalizações e medidas de suporte em 85 óbitos de adolescentes com doenças crônicas comparando autopsias com classes I/II versus classes III/IV/V de *Goldman* num período de 18 anos

Variáveis	Classes I/II	Classes III/IV/V	P
Dado demográfico			
Idade do óbito, em anos	13,5 (10-19)	13 (10-19)	0,495
Sexo masculino	15 (58)	26 (44)	0,247
Não residentes no estado de SP	3 (12)	8 (14)	1,000
Tempo de seguimento, em meses	22 (0-164)	20 (0-200)	0,931
Hospitalizações			
Duração última hospitalização, dias	23 (0-102)	9 (0-99)	0,563
Número de hospitalizações prévias	3,5 (1-19)	3 (1-32)	0,448
Óbito na UTI	18 (69)	44 (75)	0,609
Óbito na sala de emergência	6 (23)	7 (12)	0,204
Medidas de suporte			
Cuidados paliativos	0 (0)	3 (5)	0,550
Procedimentos cirúrgicos	8 (31)	20 (34)	1,000
Hemodiálise	7 (27)	14 (24)	0,789
Uso de antibiótico	23 (88)	55 (93)	0,670
Uso de antifúngico	13 (50)	36 (61)	0,344
Uso de drogas vasoativas	25 (96)	49 (83)	0,160
Uso de albumina	10 (38)	22 (37)	1,000
Uso de hemoderivados	18 (69)	49 (83)	0,162
Uso de ventilação mecânica	23 (88)	53 (90)	1,000
Uso de cateter central	0 (0)	0 (0)	NA
Ordem de não ressuscitar	5 (19)	7 (12)	0,500

Resultados apresentados em n (%), mediana (mínimo - máximo), UTI – Unidade de tratamento intensivo, NA – não se aplica, SP – São Paulo

Tabela 3 – Principais doenças crônicas em 85 óbitos de adolescentes comparando autopsias com classes I/II versus classes III/IV/V de *Goldman* em um período de 18 anos

Variáveis	Classes I/II n=26	Classes III/IV/V n=59	P
Neoplasias	6 (23)	21 (36)	0,553
Cardiopatía congênita	0 (0)	1 (2)	
Trombocitopenia	1 (4)	0 (0)	
Epilepsia	0 (0)	1 (2)	
Encefalopatia	0 (0)	2 (3)	
Síndrome nefrótica	0 (0)	1 (2)	
Lúpus eritematoso sistêmico	5 (19)	5 (8)	
Artrite idiopática juvenil	2 (8)	2 (3)	
Doença celíaca/doença inflamatória intestinal	1 (4)	0 (0)	
Atresia de vias biliares	0 (0)	1 (2)	
Síndrome da imunodeficiência adquirida	3 (11,5)	4 (7)	
Doenças hepáticas/transplante hepático	5 (19)	9 (15)	
Outros	3 (11,5)	12 (20)	

Resultados são apresentados em n (%)

Tabela 4 – Anatomopatológico das autópsias de 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autópsias com classes I/II versus classes III/IV/V de *Goldman* em um período de 18 anos

Anatomopatológico das autópsias	Classes I/II n=26	Classes III/IV/V n=59	P
Envolvimento cerebral	12 (46)	30 (51)	0,690
Meningoencefalite	7 (27)	7 (12)	0,114
Hemorragia cerebral	7 (27)	17 (29)	1,000
Infarto cerebral	0 (0)	0 (0)	NA
Herniação cerebral	2 (8)	3 (5)	0,639
Edema cerebral	1 (4)	15 (25)	0,018
Isquemia de parênquima	0 (0)	1 (2)	1,000
Envolvimento cardíaco	10 (38)	27 (46)	0,532
Cardiomegalia	2 (8)	5 (8)	1,000
Hipertrofia de ventrículo esquerdo	0 (0)	1 (2)	1,000
Derrame pericárdico	4 (15)	19 (32)	0,108
Miocardite	6 (23)	5 (8)	0,084
Endocardite	0 (0)	0 (0)	NA
Pericardite	1 (4)	1 (2)	0,521
Miocárdio esclerose	1 (4)	1 (2)	0,521
Envolvimento vascular	0 (0)	0 (0)	NA
Aterosclerose	0 (0)	0 (0)	NA
Aneurisma ou dissecção de aorta	0 (0)	0 (0)	NA
Vasculite	0 (0)	0 (0)	NA
Envolvimento pulmonar	23 (88)	56 (95)	0,364
Pneumonia	19 (73)	28 (47)	0,029
Derrame pleural	11 (42)	29 (49)	0,560
Pneumotórax	1 (4)	0 (0)	0,306
Hemotórax	1 (4)	1 (2)	0,521
Abcesso pulmonar	3 (12)	0 (0)	0,026
Hemorragia pulmonar	10 (38)	28 (47)	0,486
Tromboembolismo pulmonar	2 (8)	2 (3)	0,583
Edema pulmonar	7 (27)	21 (36)	0,433
Infarto pulmonar	0 (0)	3 (5)	0,550
Broncoaspiração	0 (0)	2 (3)	1,000
Traqueite	0 (0)	2 (3)	1,000
Massa mediastinal	1 (4)	0 (0)	0,306
Envolvimento hepático e biliar	13 (50)	29 (49)	1,000
Ascite	9 (35)	24 (41)	0,808
Hepatite	7 (27)	11 (19)	0,389
Abcesso hepático	1 (4)	1 (2)	0,521
Cirrose	1 (4)	3 (5)	1,000
Obstrução de vias biliares	0 (0)	0 (0)	NA
Envolvimento Pancreático	6 (23)	14 (24)	0,948
Pancreatite	6 (23)	14 (24)	0,948
Envolvimento Renal	10 (38)	12 (20)	0,079
Pielonefrite	5 (19)	5 (8)	0,155
Nefropatia crônica	5 (19)	6 (10)	0,299
Obstrução de vias urinárias	0 (0)	0 (0)	NA
Infarto renal	0 (0)	1 (2)	1,000
Alteração de órgão genital	2 (8)	1 (2)	0,220
Envolvimento do baço	11 (42)	26 (44)	0,880
Abscesso de baço	0 (0)	0 (0)	NA
Necrose de baço	2 (8)	5 (8)	1,000
Esplenite	10 (38)	23 (39)	0,930

Resultados estão apresentados em n (%); NA – não se aplica

Tabela 5 – Outros resultados do anatomopatológico das autópsias de 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autópsias com classes I/II versus classes III/IV/V de *Goldman* em um período de 18 anos

Anatomopatológico das autópsias	Classes I/II n=26	Classes III/IV/V n=59	P
Envolvimento Gastrointestinal	17 (65)	34 (58)	0,501
Alterações de esôfago	6 (23)	12 (20)	0,779
Gastrite hemorrágica	7 (27)	18 (31)	0,738
Úlcera gástrica	5 (19)	4 (7)	0,124
Colite	8 (31)	12 (20)	0,482
Hemorragia digestiva	6 (23)	13 (22)	0,915
Peritonite	2 (8)	2 (3)	0,583
Hemoperitônio	1 (4)	0 (0)	0,306
Obstrução intestinal	0 (0)	2 (3)	1,000
Perfuração intestinal	0 (0)	1 (2)	1,000
Outras alterações	13 (50)	35 (59)	0,424
Alterações musculares	0 (0)	2 (3)	1,000
Alterações articulares	2 (8)	2 (3)	0,583
Alterações de pele	9 (35)	27 (46)	0,338
Alterações genéticas	2 (8)	6 (10)	1,000
Malformações	0 (0)	5 (8)	0,317
Tumores	8 (31)	21 (36)	0,8051
Histogênese de tumor primário			
Leucemia mielóide aguda	1 (4)	4 (7)	1,000
Leucemia linfoblástica aguda A	0 (0)	3 (5)	0,550
Leucemia linfoblástica aguda B	1 (4)	2 (3)	1,000
Outros	6 (23)	12 (20)	0,7793
Sítio primário			
Linfohematopoiético	3 (12)	16 (27)	0,1593
Axila	0 (0)	1 (2)	1,000
Membros inferiores	0 (0)	3 (5)	0,550
Sistema nervoso central	1 (4)	0 (0)	0,306
Retro orbitário	1 (4)	0 (0)	0,306
Crânio	1 (4)	0 (0)	0,306
Mediastino	1 (4)	0 (0)	0,306
Intestino	1 (4)	0 (0)	0,306
Cólon	0 (0)	1 (2)	1,000
Localização de tumor			
Sistema nervoso central	2 (8)	3 (5)	0,639
Cabeça e pescoço	1 (4)	2 (3)	1,000
Mediastinal	1 (4)	4 (7)	1,000
Coração	0 (0)	2 (3)	1,000
Pulmões	2 (8)	4 (7)	1,000
Fígado	2 (8)	8 (14)	0,717
Pâncreas	0 (0)	1 (2)	1,000
Vias biliares	0 (0)	1 (2)	1,000
Gastrointestinal	0 (0)	4 (7)	0,308
Baço	2 (8)	9 (15)	0,491
Rins	0 (0)	4 (7)	0,308
Região pélvica	0 (0)	1 (2)	1,000
Ossos	3 (12)	7 (12)	1,000
Microrganismo			
Cocco gram positivo	2 (8)	0 (0)	0,091
Cocco gram negativo	1 (4)	0 (0)	0,306
Leveduras	7 (27)	3 (5)	0,008
Hinfomicetos	3 (12)	1 (2)	0,083
Protozoários	1 (4)	0 (0)	0,306
Vírus	4 (15)	1 (2)	0,029

Resultados estão apresentados em n (%); NA – não se aplica

Tabela 6 – Causa básica do óbito de 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autopsias com classes I/II versus classes III/IV/V de *Goldman* em um período de 18 anos

Causa básica da Declaração do Óbito	Classes I/II n=26	Classes III/IV/V n=59	P
Síndrome nefrótica ou nefrítica	0 (0)	1 (2)	0,205
Leucemia	2 (8)	14 (24)	
Neoplasia	1 (4)	8 (13)	
Encefalite	0 (0)	2 (3)	
Lúpus eritematoso sistêmico	5 (19)	5 (8)	
Hepatite aguda fulminante	0 (0)	3 (5)	
Síndrome da imunodeficiência adquirida	3 (11)	4 (7)	
Febre reumática	0 (0)	1 (2)	
Cirrose hepática	1 (4)	6 (10)	
Artrite idiopática juvenil	2 (8)	1 (2)	
Outros	12 (46)	14 (24)	

Tabela 7 – Causa imediata do óbito de 85 adolescentes com doenças crônicas comparando autopsias com classes I/II versus classes III/IV/V de *Goldman* em um período de 18 anos

Causa imediata do Óbito	Classes I/II n=26	Classes III/IV/V n=59	P
Pneumonia	11 (42)	15 (25)	0,435
Insuficiência cardíaca	0 (0)	1 (2)	
Hemorragia Cerebral	1 (4)	3 (5)	
Hemorragia gastrointestinal	0 (0)	2 (3)	
Choque séptico	0 (0)	4 (7)	
Hemorragia pulmonar	1 (4)	5 (9)	
Candidíase disseminada	2 (8)	1 (2)	
Edema cerebral	0 (0)	3 (5)	
Choque hemorrágico	1 (4)	4 (7)	
Aspergilose invasiva	4 (15)	2 (3)	
Abdômen agudo	0 (0)	3 (5)	
Infecção de pele e partes moles	0 (0)	3 (5)	
Encefalite	0 (0)	1 (2)	
Infecção corrente sanguínea	0 (0)	1 (2)	
Outros	6 (23)	11 (18)	

Resultados apresentados em n (%)

6. DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que 30% dos adolescentes com doenças crônicas apresentaram grande discrepância entre diagnóstico clínico do óbito e achados da autópsia, principalmente devido a infecções. Pneumonia, abscesso pulmonar, bem como isolamento de leveduras e vírus foram os principais achados relacionados às discrepâncias.

O grande ponto forte do presente estudo foi a inclusão de uma população única de adolescentes acompanhados em um grande hospital terciário. O ICr-HC-FMUSP e ITACI são um dos centros brasileiros de referência em pediatria e especialidades complexas que atendem diversas condições crônicas^{2-4,22}. Um ponto forte aqui observado foi o longo período de autópsia, avaliando 18 anos consecutivos. Outra força evidenciada neste estudo foi que as autópsias foram realizadas na mesma equipe e serviço de Patologia, com todos os órgãos examinados rotineiramente, incluindo a caracterização de microrganismos. Além disso, todas as autópsias foram revisadas sistematicamente para este estudo.

Confirmaram-se estudos anteriores demonstrando que um terço das autópsias teve alta discordância entre diagnóstico clínico principal de óbito e achados anatomopatológicos. De fato, erros maiores com discrepâncias clínicas e patológicas relevantes foram relatados entre 0,3% e 32% das autópsias^{10,14-19}. Uma revisão sistemática de estudos pediátricos incluindo erros diagnósticos mostrou que as maiores discrepâncias diagnósticas foram observadas em aproximadamente 20 % de autópsias em internações em UTI pediátrica e UTI neonatal¹⁵.

Um fato relevante observado no presente estudo foi que as infecções foram os diagnósticos errôneos mais importantes e possivelmente não foram

identificados durante a internação, principalmente pneumonia e abscesso pulmonar. De fato, as infecções podem estar relacionadas às maiores frequências de condições imunossupressoras observadas no presente estudo, principalmente neoplasias, doenças hepáticas crônicas, doenças reumáticas e infecciosas. O uso de imunossupressores ou quimioterápicos e a atividade da doença parecem ter sido fatores contribuintes para as mortes relacionadas à infecção.

Em relação ao isolamento de microrganismos, aproximadamente um terço dos principais erros ocorreram em autópsias de adolescentes em que foram identificadas leveduras e 15% ocorreram em pacientes com infecções virais. Estas infecções fúngicas e virais são muito relevantes para pacientes hospitalizados com neoplasias, doenças hepáticas crônicas, doenças reumáticas e infecciosas^{2-4,6,8,22-25}. Além disso, a terapia antifúngica foi utilizada em metade dos adolescentes com classes de Goldman I ou II, podendo ter influenciado as maiores frequências de diagnósticos errôneos dessas infecções nos grupos com maiores discrepâncias.

Além disso, a pneumonia tem sido frequentemente relatada em adolescentes falecidos com condições crônicas⁴. Os diagnósticos errôneos de pneumonia e abscesso pulmonar observados neste estudo contribuíram para grandes discrepâncias clínico-patológicas, como também identificado por outras séries^{26,27}. Esses resultados reforçam a suspeita de infecções pulmonares em pacientes com doenças crônicas imunossupressoras hospitalizados em UTI pediátrica e pronto socorro, bem como a implementação rotineira de métodos diagnósticos precisos e utilizados na prática clínica pediátrica. A alta frequência de pneumonia em 50% de nossas autópsias com

classes de Goldman I e II pode estar relacionada à avaliação de longo prazo do presente estudo, com agentes etiológicos de difíceis identificações (vírus e infecções fúngicas), principalmente nos primeiros anos de análise.

Ressalta-se que a autópsia é uma ferramenta relevante para confirmar diagnósticos clínicos. No entanto, as taxas de autópsia têm diminuído nos últimos anos. O declínio nas taxas de autópsias pode estar relacionado ao elevado número de pacientes desta instituição com doenças crônicas graves e seguimento de longo prazo, aumento da confiança do pediatra em novos e precisos métodos diagnósticos e de imagem, e recusa dos pais baseada em princípios religiosos, éticos crenças e desconhecimento dessa técnica^{4,17}. Portanto, estratégias para melhorar a adesão à autópsia na prática clínica de cuidados intensivos de adolescentes requerem conscientização contínua das equipes multidisciplinares e multiprofissionais de hospitais universitários pediátricos. De fato, um estudo mostrou que implementação de um programa educacional em UTI pediátrica teve um aumento de mais de 50% na taxa de autópsia em comparação com 20-30% em anos anteriores¹³.

O presente estudo apresenta limitações devido ao seu desenho retrospectivo com possíveis perda de dados. Trata-se de um estudo unicêntrico, sendo esta instituição um hospital universitário terciário, podendo não ser representativo de todos os hospitais do Brasil e da América Latina. Além disto um potencial para viés de seleção é que apenas 15% dos adolescentes que morreram no período do estudo foram submetidos à autópsia. Também não foram avaliadas as microbiologias das autópsias, uma vez que análises sistemáticas de diagnóstico molecular e biologia molecular em fragmentos anatomopatológicos são relevantes para identificar agentes

infecciosos específicos²⁵. Futuros estudos serão necessários para identificar os agentes etiológicos infecciosos de cada autópsia, utilizando microscopia eletrônica, novas técnicas moleculares e genéticas.

Assim sendo, alta discordância entre diagnóstico clínico principal de óbito e achados anatomopatológicos ocorreu em aproximadamente um terço dos adolescentes com doenças crônicas, principalmente por infecção identificada em necropsia. Pneumonia, abscesso pulmonar, leveduras e identificação de vírus ocorreram predominantemente em autópsias de adolescentes com alto grau de discordância entre diagnóstico clínico e patológico.

Esses dados reforçam a necessidade de melhorar os diagnósticos microbiológicos e implementar medidas terapêuticas antimicrobianas rápidas e adequadas no manejo clínico de adolescentes com doenças crônicas e graves.

7. CONCLUSÕES

1. Alta discordância entre principal diagnóstico clínico de óbito e anatomopatológico ocorreu em aproximadamente um terço dos adolescentes com doenças crônicas, principalmente infecção identificada na autópsia;
2. Pneumonia, abscesso pulmonar, leveduras e vírus ocorreram predominantemente nos adolescentes cujas autópsias revelaram alto grau de discordância entre diagnóstico clínico e anatomopatológico.

8. REFERÊNCIAS

1. Michaud PA, Suris JC, Viner R. WHO. The Adolescent with a Chronic Condition: Epidemiology, developmental issues and health care provision. 2007, p.1-50, Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595704_eng.pdf
2. Passone CGB, Grisi SJ, Farhat SC, Manna TD, Pastorino AC, Alveno RA, et al. Complexity of pediatric chronic disease: cross-sectional study with 16,237 patients followed by multiple medical specialties. *Rev Paul Pediatr.* 2019;38:e2018101
3. Alveno RA, Miranda CV, Passone CG, Waetge AR, Hojo ES, Farhat SCL, et al. Pediatric chronic patients at outpatient clinics: a study in a Latin American University Hospital. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94:539-45.
4. Ramos GF, Ribeiro VP, Mercadante MP, Ribeiro MP, Delgado AF, Farhat SCL, et al. Mortality in adolescents and young adults with chronic diseases during 16 years: a study in a Latin American tertiary hospital. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95:667-73.
5. Tian N, Shaw EC, Zack M, Kobau R, Dykstra H, Covington TM. Cause-specific mortality among children and young adults with epilepsy: Results from the U.S. National Child Death Review Case Reporting System. *Epilepsy Behav.* 2015;45:31-4.
6. Facó MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:993-1002.

-
7. Blay G, Rodrigues JC, Ferreira JCO, Leal GN, Gormezano NW, Novak GV, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a severe disease flare with serious outcome. *Adv Rheumatol.* 2018;58:39.
 8. Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Bonfá E, et al. A Multicenter Study of Invasive Fungal Infections in Patients with Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2015;42:2296-303.
 9. Presti PF, Macedo CRD, Caran EM, Rodrigues AH, Petrilli AS. Epidemiological study of cancer in adolescents at a referral center. *Rev Paul Pediatr.* 2012;30:210-6.
 10. Raghuram N, Alodan K, Bartels U, Alexander S, Pole JD, Gibson P, et al. Diagnostic discrepancies between antemortem clinical diagnosis and autopsy findings in pediatric cancer patients. *Virchows Arch.* 2021;478:1179-85.
 11. 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;308:1000-5.
 12. Hasan H, Hendson G, Howard AF, Hukin J, Dunham C, Ahmed T, et al. Assessing the accuracy of death records and pre-mortem clinical diagnoses in children diagnosed with brain tumors: A retrospective chart review of children in British Columbia, Canada. *Pathol Res Pract.* 2015;211:748-53.

-
- 13.von Dessauer B, Velozo L, Benavente C, Bobenrieth F, Bongain J, Irazuzta J. Postmortem studies in the contemporary pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:617-21.
 - 14.Carlotti AP, Bachette LG, Carmona F, Manso PH, Vicente WV, Ramalho FS.. Discrepancies Between Clinical Diagnoses and Autopsy Findings in Critically Ill Children: A Prospective Study. *Am J Clin Pathol.* 2016;146:701-8.
 - 15.Custer JW, Winters BD, Goode V, Robinson KA, Yang T, Pronovost PJ, et al. Diagnostic errors in the pediatric and neonatal ICU: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16:29-36.
 - 16.Cifra CL, Jones KL, Ascenzi JA, Bhalala US, Bembea MM, Newman-Toker DE, Fackler JC, et al. Diagnostic Errors in a PICU: Insights From the Morbidity and Mortality Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16:468-76.
 - 17.Cardoso MP, Bourguignon DC, Gomes MM, Saldiva PH, Pereira CR, Troster EJ. Comparison between clinical diagnoses and autopsy findings in a pediatric intensive care unit in São Paulo, Brazil. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:423-7.
 - 18.Kotovicz F, Mauad T, Saldiva PH. Clinico-pathological discrepancies in a general university hospital in São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2008;63:581-8.

-
19. Rodrigues FS, Oliveira IC, Cat MNL, Mattos MCL, Silva GA. Agreement between clinical and anatomopathological diagnoses in pediatric intensive care. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:e2019263.
 20. Vinay K, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. *Robbins Basic Pathology.* Tenth edition. Philadelphia: Elsevier, 2018.
 21. Lucas SB. The role of the autopsy in the diagnosis of sepsis and related fatal syndromes. In: Flanagan AM, ed. *Recent advances in histopathology*, vol. 24. London: JP Medical Publishers, 25 2016; 115e29.
 22. Brunelli JB, Schmidt AR, Sallum AME, Goldenstein-Schainberg C, Bonfá E, Silva CA, et al. High rate of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients under biologic therapy in a real-life setting. *Mod Rheumatol.* 2018;28:264-70.
 23. Chamseddine S, Chmaisse A, Akel I, Zein ZE, Khalil S, Raad SA, et al. Epidemiology and clinical characteristics of viral infections in hospitalized children and adolescents with cancer in Lebanon. *PLoS One.* 2020 Sep 22;15(9):e0239258.
 24. Parody R, Martino R, de la Cámara R, García-Noblejas A, Esquirol A, Garcia-Cadenas I, et al. Fungal and viral infections after allogeneic hematopoietic transplantation from unrelated donors in adults: improving outcomes over time. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:274-81.
 25. Santos ACEZ, Luglio M, Delgado AF, Schuwartz CDSV, Marques HHS, Valões CCM, et al. Acute petrified myocardium associated with

-
- meningococcal sepsis in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a fatal case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2019;61:e39.
26. García-Basteiro AL, Ismail MR, Carrilho C, Ussene E, Castillo P, Chitsungo D, Rodríguez C, et al. Clinico-pathological discrepancies in the diagnosis of causes of death in adults in Mozambique: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2019;14:e0220657.
27. Vásquez-Hoyos P, Bernal-Peña LC, Castro-Gómez DA, Jaramillo L, Polo JF, Parra-Medina R. Agreement between the Clinical and Autopsy Results of Children Who Died with Pneumonia in Pediatric Intensive Care. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;11:26-31.