

Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero

Pulmonary Embolism Mortality in Brazil from 1989 to 2010: Gender and Regional Disparities

Eduardo Sahade Darze¹, Juliana Borges Casqueiro², Luisa Allen Ciuffo², Jessica Mendes Santos², Iuri Resedá Magalhães², Adriana Lopes Latado²

Hospital Córdio Pulmonar¹; Universidade Federal da Bahia², Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Uma significativa variação nas tendências de mortalidade por embolia pulmonar (EP) foi documentada em todo o mundo. Investigamos as tendências na taxa de mortalidade por EP no Brasil no período de 21 anos, assim como suas diferenças regionais e de gênero.

Métodos: Utilizando uma base de dados nacionais de certificados de óbito, buscamos todos os casos de EP como causa básica de morte entre 1989 e 2010. Dados populacionais foram obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Calculamos as taxas de mortalidade específica por idade, gênero e região para cada ano, usando a população brasileira do ano 2000 para padronização direta.

Resultados: Nos 21 anos, a taxa de mortalidade padronizada por idade (TMPI) caiu 31%, passando de 3,04/100.000 para 2,09/100.000. Em cada ano entre 1989 e 2010, a TMPI foi maior nas mulheres do que nos homens, tendo ambos mostrado uma significativa tendência decrescente, de 3,10/100.000 para 2,36/100.000 e de 2,94/100.000 para 1,80/100.000, respectivamente. Embora todas as regiões do país tenham apresentado um declínio em suas taxas de mortalidade padronizada por idade, as maiores quedas concentraram-se nas regiões de mais alta renda do Sul e Sudeste do Brasil. As regiões Norte e Nordeste, que têm as mais baixas rendas, apresentaram uma queda menos marcante nas taxas de mortalidade, sem qualquer alteração na taxa de mortalidade por EP nas mulheres.

Conclusões: Nosso estudo mostrou uma redução na taxa de mortalidade por EP nas duas décadas no Brasil. Entretanto, houve uma significativa variação nessa tendência entre as cinco regiões do país e entre gêneros, indicando uma possível disparidade no acesso aos cuidados de saúde e sua qualidade nesses grupos. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(1):4-12)

Palavras-chave: Embolia Pulmonar / epidemiologia; Qualidade da Assistência à Saúde; Brasil / epidemiologia; Fatores Etários; Programas Médicos Regionais.

Abstract

Background: A significant variation in pulmonary embolism (PE) mortality trends have been documented around the world. We investigated the trends in mortality rate from PE in Brazil over a period of 21 years and its regional and gender differences.

Methods: Using a nationwide database of death certificate information we searched for all cases with PE as the underlying cause of death between 1989 and 2010. Population data were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). We calculated age-, gender- and region-specific mortality rates for each year, using the 2000 Brazilian population for direct standardization.

Results: Over 21 years the age-standardized mortality rate (ASMR) fell 31% from 3.04/100,000 to 2.09/100,000. In every year between 1989 and 2010, the ASMR was higher in women than in men, but both showed a significant declining trend, from 3.10/100,000 to 2.36/100,000 and from 2.94/100,000 to 1.80/100,000, respectively. Although all country regions showed a decline in their ASMR, the largest fall in death rates was concentrated in the highest income regions of the South and Southeast Brazil. The North and Northeast regions, the lowest income areas, showed a less marked fall in death rates and no distinct change in the PE mortality rate in women.

Conclusions: Our study showed a reduction in the PE mortality rate over two decades in Brazil. However, significant variation in this trend was observed amongst the five country regions and between genders, pointing to possible disparities in health care access and quality in these groups. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(1):4-12)

Keywords: Pulmonary Embolism / epidemiology; Quality of Health Care; Brazil / epidemiology; Age Factors; Regional Medical Programs.

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

Correspondência: Eduardo Sahade Darze •

Serviço de Medicina Cardiovascular, Hospital Córdio Pulmonar. Avenida Garibaldi, 2199. CEP 40170-130, Salvador, Bahia – Brasil

E-mail: esdarze@yahoo.com

Artigo recebido em 08/03/15; revisado em 19/08/15; aceito em 27/08/15

DOI: 10.5935/abc.20160001

Introdução

A embolia pulmonar (EP) é a terceira doença cardiovascular aguda mais comum após infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, acometendo cerca de 1 em 1000 pessoas por ano.^{1,2} Estudos de base hospitalar e populacional, principalmente na América do Norte, mostraram que a taxa de mortalidade por EP vem caindo nas três últimas décadas.³⁻⁷ Entretanto, um recente estudo europeu demonstrou que essa queda na mortalidade por EP só foi observada em alguns países, tendo outros apresentado taxas estáveis ou crescentes.⁸ Alterações demográficas e vários avanços em profilaxia, diagnóstico e tratamento ao longo das duas últimas décadas^{9,10} podem ter afetado a incidência e as taxas de letalidade e de mortalidade da EP.

Há uma significativa ausência de dados epidemiológicos no Brasil e outros países da América Latina com relação à tromboembolia venosa (TEV). Além disso, ainda que o Brasil esteja entre as maiores economias globais, à semelhança de todos os países em desenvolvimento, é assolado por marcantes desigualdades no acesso aos cuidados de saúde e sua qualidade.¹¹ É fundamental que se conheçam as tendências da taxa de mortalidade de doenças prevalentes, suas disparidades regionais e diferenças quanto a gênero, para a concepção e implementação de políticas de saúde nacionais e globais.

Usando uma base de dados de abrangência nacional, investigamos as tendências da taxa de mortalidade por EP no Brasil num período de 21 anos. Tentamos ainda descobrir as possíveis disparidades nessas tendências entre os gêneros e nas cinco regiões geopolíticas do Brasil.

Métodos

Os dados de mortalidade foram compilados a partir do Sistema Brasileiro de Dados sobre Mortalidade diretamente de suas páginas na web, de livre acesso ao público.¹² Essa base de dados fornece o número de mortes específico por idade, sexo e região a partir de dados coletados dos certificados de óbito. Tendo por base os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID), procuramos todos os casos cuja causa básica de morte fosse EP entre 1989 e 2010. Usamos os códigos 415 e 673 da nona revisão da CID até 1995, e depois os códigos I26 e O88 da décima revisão. O estudo obedeceu aos princípios da Declaração de Helsinque.

Os dados sobre a população brasileira foram obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), também estratificados por gênero, idade e as cinco regiões geográficas do Brasil: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul.¹³ Para o ajuste das taxas por idade, considerou-se como padrão a população do Brasil no ano 2000.

Calculamos as taxas de mortalidade específicas para idade, gênero e região para cada ano entre 1989 e 2010. As tendências globais na taxa de mortalidade e as diferenças de gênero e de região nessas tendências foram analisadas através de padronização direta, tomando-se a população brasileira no ano 2000 como padrão. Construíram-se modelos de regressão linear para estimar as mudanças anuais médias na taxa de mortalidade no período deste estudo, considerando-se o ano

como variável independente e a taxa de mortalidade como variável dependente. Utilizou-se o nível de significância de 5% para os modelos de regressão linear. Todos os dados foram analisados com o programa SPSS para Windows, versão 17 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

Tendências globais na taxa de mortalidade

Entre 1989 e 2010, registraram-se 20.927.857 mortes no Brasil, 92.999 (51.871 mulheres e 41.128 homens) das quais tiveram EP como causa básica. A taxa de mortalidade bruta por EP caiu de 2,80/100.000 em 1989 para 2,62/100.000 em 2010. A taxa de mortalidade padronizada por idade (TMPI) também caiu significativamente de 3,04/100.000 para 2,09/100.000 no mesmo período, correspondendo a uma redução de 31% em 21 anos e a uma redução média anual de 0,057/100.000 (Figura 1).

A taxa de mortalidade específica por idade por EP variou significativamente para cada 20 anos de faixa etária, aumentando exponencialmente nas cinco faixas etárias para cada ano analisado. Em 2010, o último ano estudado, a taxa de mortalidade específica por idade pelo menos triplicou para cada faixa etária a partir de 19 anos, independentemente do gênero (Figura 2). O maior número de mortes ocorreu na faixa de 60-79 anos (Figura 3). Entre 1989 e 2010, a taxa de mortalidade específica por idade caiu em todas as faixas etárias, observando-se a maior queda relativa na faixa de 60-79 anos (36,6%), e a menor queda na faixa de 20-39 anos (14,9%) (Figura 4).

Tendências da taxa de mortalidade e gênero

Entre os homens, as taxas de mortalidade bruta e padronizada por idade caíram no período de 21 anos de 2,45/100.000 para 2,22/100.000 e de 2,94/100.000 para 1,80/100.000, respectivamente. Entre as mulheres, no entanto, a taxa de mortalidade bruta aumentou de 2,50/100.000 em 1989 para 3,01/100.000 em 2010, mas a TMPI caiu de 3,10/100.000 para 2,36/100.000. Apesar da significativa queda na TMPI para os dois sexos (homens = 39%; mulheres = 24%), em cada ano entre 1989 e 2010 aquela taxa foi maior nas mulheres do que nos homens (Figura 1). Quando estratificadas por idade \geq e $<$ 40 anos, as taxas de mortalidade foram semelhantes para homens e mulheres até meados dos anos 1990, tendo, a partir de então, permanecido consistentemente mais elevada nas mulheres a despeito da faixa etária (Figura 5).

Tendências da taxa de mortalidade e diferenças regionais

Em 2010, as maiores taxas de mortalidade específica por idade foram observadas nas regiões Sudeste e Sul, e as menores, na região Norte (Figura 6). Identificou-se uma tendência decrescente na TMPI em todas as regiões, sendo as mudanças mais significativas observadas nas regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste, com quedas na taxa de mortalidade padronizada por idade de 48,7%, 39,8% e 31,1%, respectivamente (Figura 7 e Tabela 1). Nas regiões Norte e Nordeste, observaram-se apenas

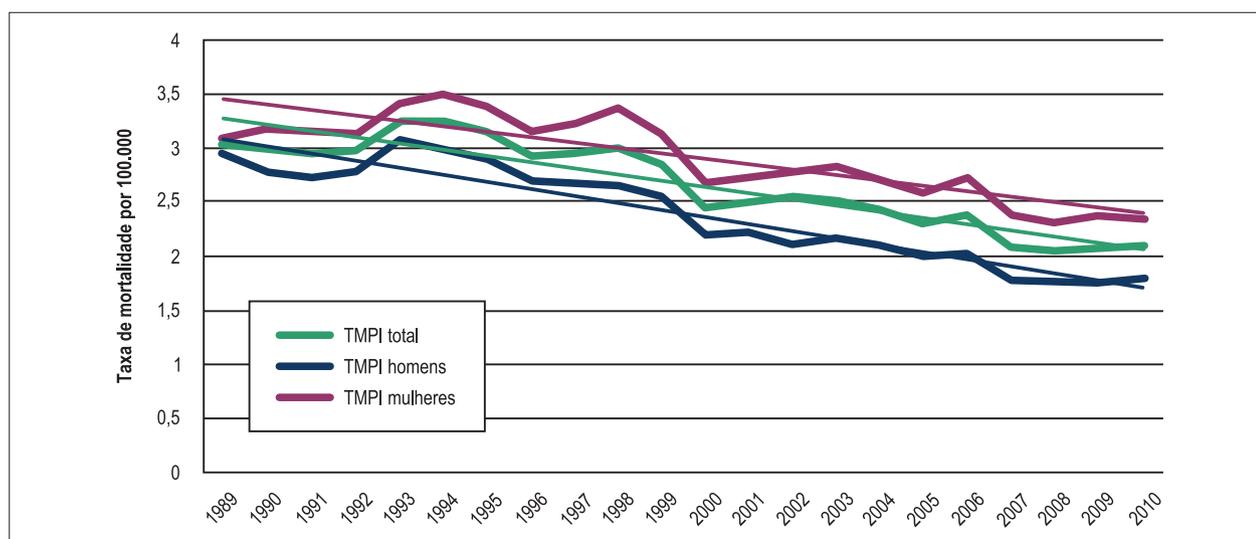


Figura 1 – Taxas de mortalidade padronizada por idade (TMPI) para embolia pulmonar por gênero.

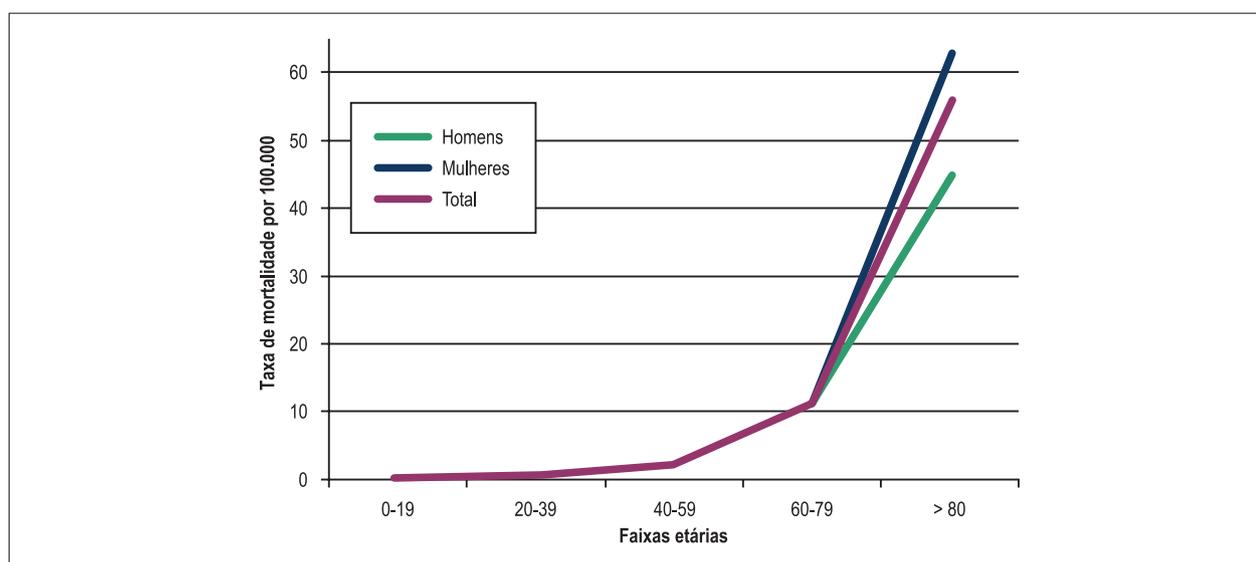


Figura 2 – Taxas de mortalidade bruta para embolia pulmonar por faixa etária e gênero para o ano 2010.

pequenas quedas na TMPI – muito abaixo da média nacional – no período de 21 anos (12,8% e 7,2%, respectivamente). Nas regiões Norte e Nordeste, não houve uma significativa variação na TMPI entre as mulheres, e nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, a redução relativa na TMPI entre 1989 e 2010 foi significativamente inferior nas mulheres em comparação aos homens. Apenas na região Sul houve quedas equivalentes na TMPI nos dois gêneros no período do estudo (homens = 48,3%; mulheres = 49,1%).

Discussão

Nosso estudo mostrou que no Brasil, nas duas últimas décadas, houve uma queda progressiva e constante na

taxa de mortalidade por EP de 31%. O mesmo declínio consistente foi observado em todas as faixas etárias e nos dois sexos, embora essa queda tenha sido menos marcante nas mulheres no mesmo período. Por outro lado, as tendências na mortalidade por EP diferiram nas diferentes regiões brasileiras. Observou-se uma tendência a queda mais drástica nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, enquanto as regiões Norte e Nordeste mostraram um declínio muito menor e sem significativa alteração para as mulheres. Até onde sabemos, este é o único estudo de base populacional a investigar as tendências de longo prazo de mortalidade por EP na América Latina.

Há duas possíveis explicações para a queda observada na taxa de mortalidade por EP: uma redução na incidência

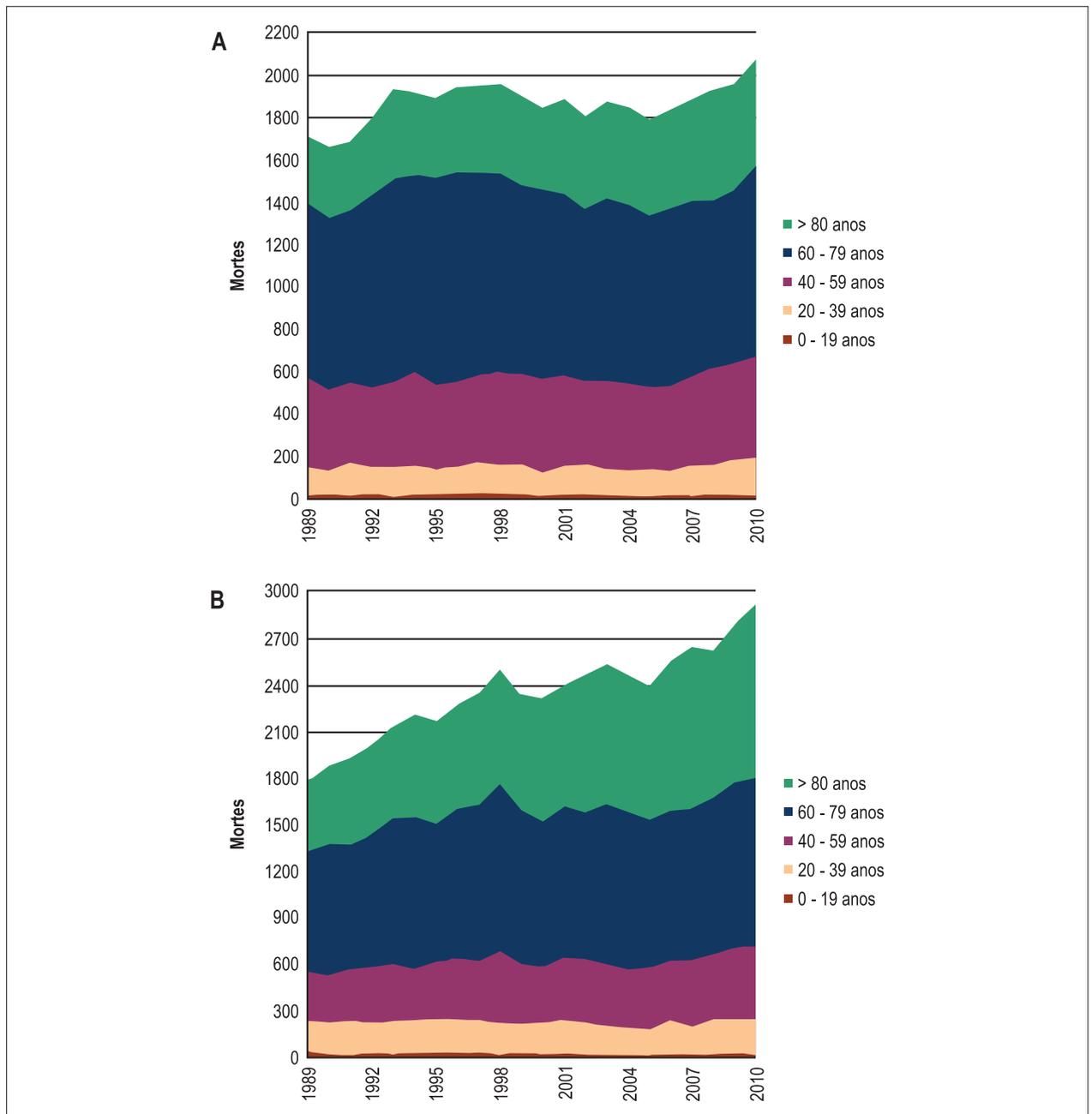


Figura 3 – Número total de mortes por embolia pulmonar por faixa etária para homens (A) e mulheres (B).

de TEV e/ou uma redução na taxa de letalidade por EP. Uma significativa queda na incidência de TEV parece pouco provável. Embora tenha permanecido estável por 30 anos até os anos 1990, a partir de então, vários estudos de diferentes regiões do mundo têm consistentemente demonstrado uma progressiva elevação na incidência global de TEV e em sua taxa de hospitalização.¹⁴⁻¹⁸ Sabe-se que a incidência de TEV aumenta rapidamente com a idade, em particular após os 60 anos.¹⁹ Com o envelhecimento da população mundial, seria de se esperar o aumento do número de casos de TEV. A prevalência dos fatores de risco para TEV conhecidos

também aumentou no período de 20 anos do estudo. A prevalência de insuficiência cardíaca congestiva² e de todos os tipos de câncer vem subindo há mais de 10 anos,²⁰ assim como o número de procedimentos cirúrgicos e hospitalizações,²¹ todos importantes fatores de risco para trombose venosa. No entanto, a elevação relativamente brusca na incidência de TEV observada após os anos 1990 parece desproporcional aos lentos incrementos na idade média da população e prevalência de fatores de risco. Alguns autores sugeriram que tais observações podem ser atribuídas em parte ao desenvolvimento e ao uso universal da angiotomografia

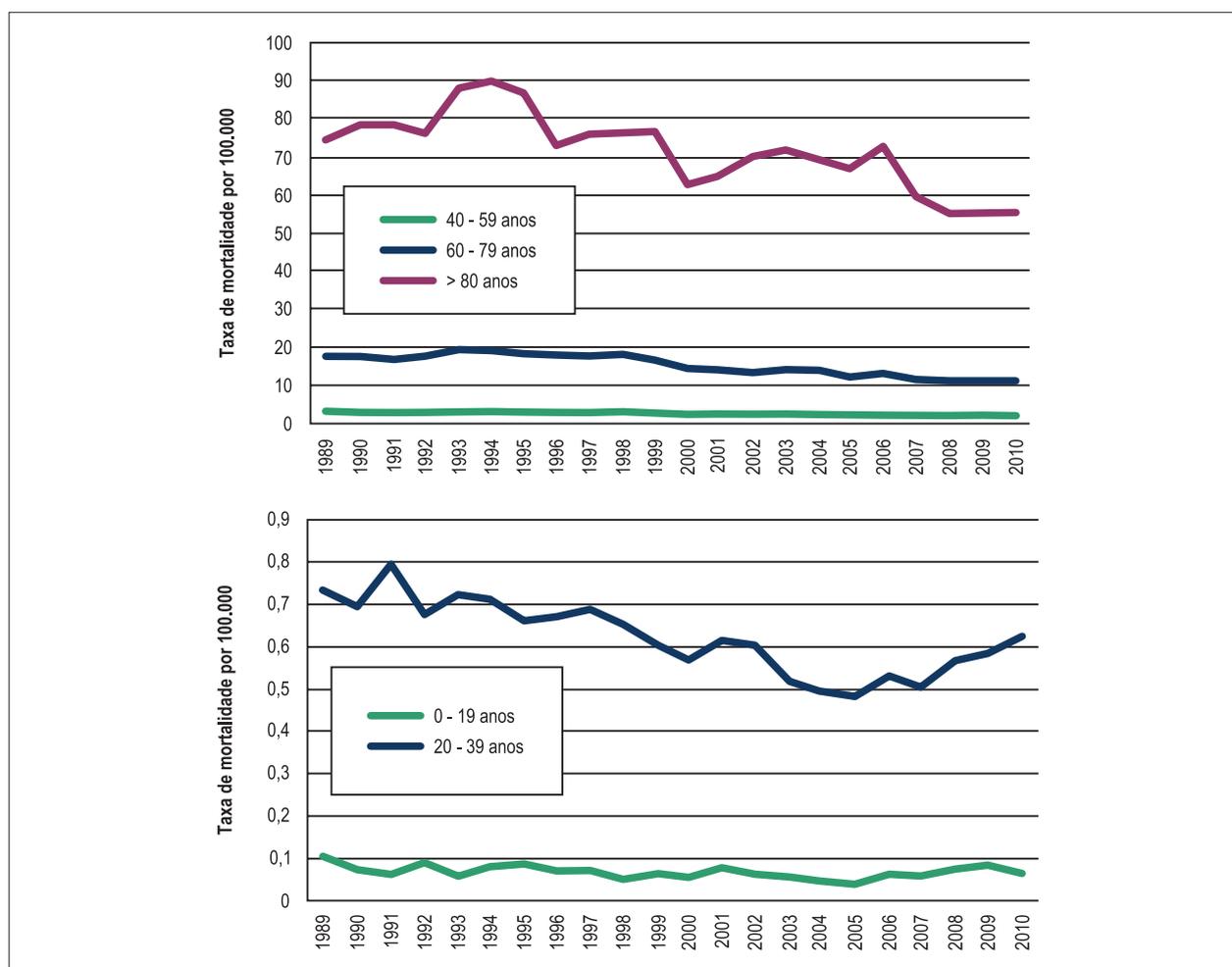


Figura 4 – Taxas de mortalidade bruta para embolia pulmonar por faixa etária.

computadorizada pulmonar com múltiplos detectores, que possibilitou um diagnóstico mais preciso da EP, incluindo a detecção de um número mais significativo de pequenos êmbolos subsegmentares.^{14,16}

Diferentemente da incidência, vários estudos de base hospitalar e populacional mostraram que, nos últimos 20 anos, a taxa de letalidade por EP caiu de 10%-12% para 7%-8%,^{22-24,14,17} podendo ser responsável pela queda na taxa de mortalidade observada no nosso estudo e em muitos outros.³⁻⁷ Diagnóstico e tratamento mais precoces e precisos podem explicar a redução nas taxas de letalidade.²⁵ Como a profilaxia do TEV em pacientes hospitalizados, quer sejam cirúrgicos ou não, continua subutilizada²⁶ e a incidência de EP cresce, parece que a prevenção não contribui de maneira significativa para uma redução na taxa de mortalidade. O papel da introdução no final dos anos 1990 da angiotomografia computadorizada pulmonar com múltiplos detectores nas taxas de letalidade e de mortalidade permanece controverso. Se, por um lado, um diagnóstico mais preciso levaria a tratamento mais precoce e, conseqüentemente, a menor risco de morte,^{16,25} a elevação na sensibilidade do teste e a conseqüente detecção

de êmbolos subsegmentares pequenos e possivelmente insignificantes poderia resultar em excesso de diagnóstico.¹⁴ Isso se caracteriza por uma elevação na incidência das formas mais leves ou clinicamente insignificantes da doença, com conseqüente declínio na taxa de letalidade, mas sem qualquer alteração, ou mesmo mínima, na taxa de mortalidade, uma vez que isso não afeta o número absoluto de mortes. Não se sabe se tal raciocínio se aplica aos nossos achados, pois não existem dados paralelos sobre as tendências da incidência da EP e suas taxas de letalidade no Brasil, nem estudos que documentem os padrões de uso de angiotomografia computadorizada para o diagnóstico de EP.

Nosso estudo também mostrou maiores taxas de mortalidade bruta e padronizada por idade em cada ano do período estudado para as mulheres em comparação aos homens, mesmo quando estratificadas por faixa etária (≥ 40 anos e < 40 anos). O declínio na mortalidade observado de 1989 a 2010 foi também menos marcante nas mulheres (24% versus 39%). Disparidades de gênero na saúde têm sido relatadas em outras doenças cardiovasculares²⁷ e podem representar diferença de exposição aos riscos ou diferenças de acesso aos serviços de saúde e sua qualidade. A incidência

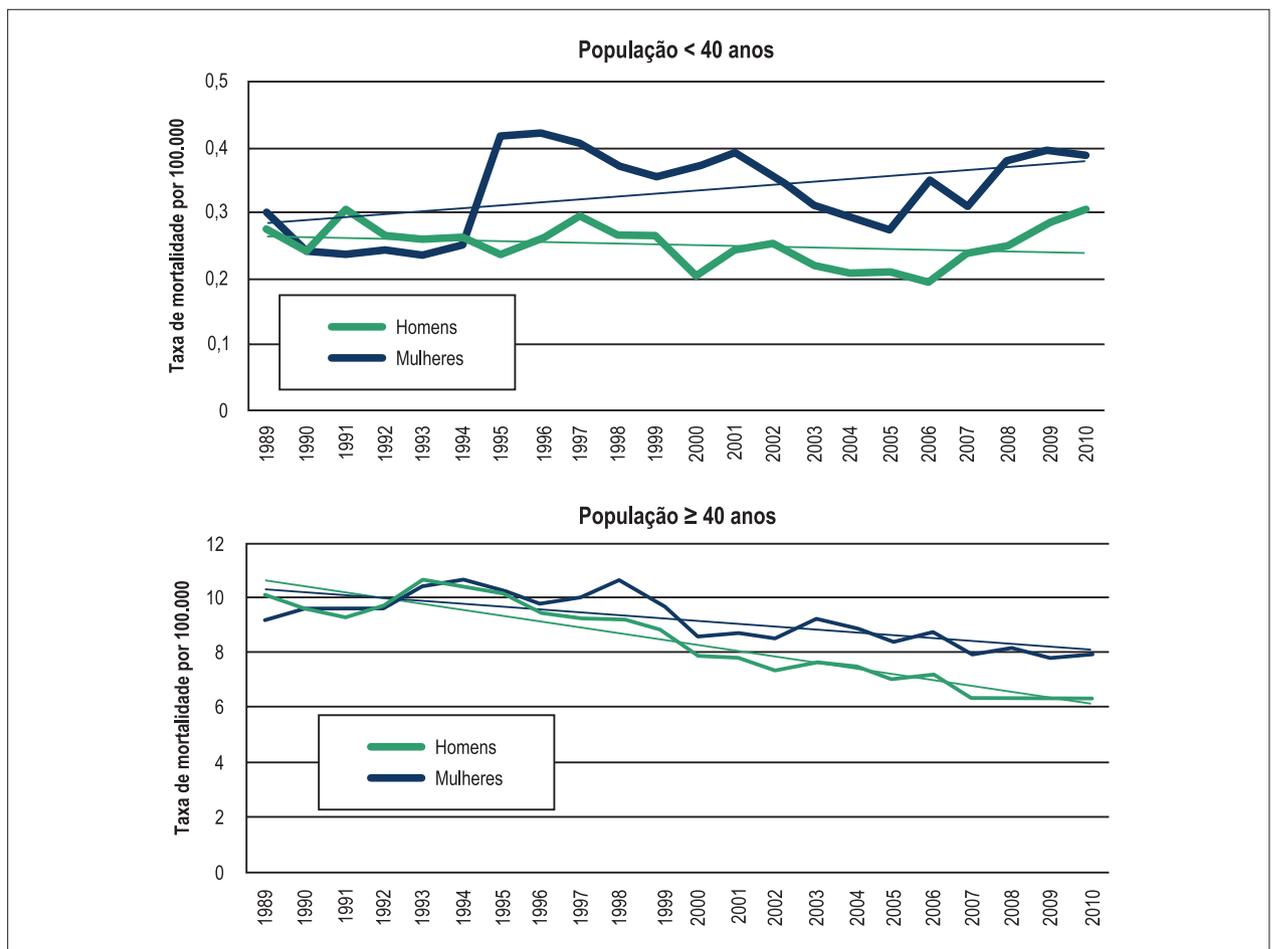


Figura 5 – Taxas de mortalidade bruta para embolia pulmonar por gênero e idades < e ≥ 40 anos.

de TEV ajustada para idade parece ser ligeiramente maior nos homens, com uma relação de 1,2:1.¹ No entanto, a incidência é maior em mulheres na idade fértil, refletindo a exposição ao estrogênio e à gravidez. Por outro lado, após os 45 anos de idade, a incidência é geralmente maior nos homens.¹ Com relação à taxa de letalidade, a maioria dos estudos mostrou valores similares ou ligeiramente mais altos nos homens do que nas mulheres.^{4,22,28,29} Nossa observação de uma maior taxa de mortalidade padronizada por idade global nas mulheres contrasta com investigações prévias nos Estados Unidos, onde os homens apresentaram maior mortalidade.^{3,4,6} Apenas um estudo europeu internacional apresentou achados similares, com maior taxa de mortalidade padronizada por idade por EP nas mulheres em todos os países estudados, exceto na Polônia.⁸ Essa diferença de gênero nas taxas de mortalidade por EP em vários países permanece sem explicação, mas pode indicar variações relacionadas ao sexo no atendimento em saúde, como referência adequada e imediata para procedimentos diagnósticos e terapêuticos.²⁹

Apesar da observação de uma tendência à diminuição na taxa de mortalidade padronizada por idade em todas as regiões brasileiras, a maior queda naquela taxa concentrou-se nas regiões de mais alta renda, Sul e Sudeste do Brasil.

As regiões Norte e Nordeste, as de menor renda, apresentaram queda menos marcante nas taxas de mortalidade, sem uma alteração distinta na taxa de mortalidade por EP entre as mulheres. Observou-se uma variação similar nas tendências da mortalidade por EP específica por região também ao se comparar diferentes países europeus⁸. Embora a maioria tenha apresentado tendências decrescentes na mortalidade por EP, alguns países mostraram nenhuma alteração ou até mesmo uma clara elevação nas taxas. Se a decrescente mortalidade por EP for interpretada como evidência de um diagnóstico mais preciso, com consequente início mais precoce de tratamento adequado, as heterogêneas tendências de mortalidade observadas nas diferentes regiões dos países podem refletir desigualdades na prestação de cuidados de saúde, com as mais marcadas reduções nas taxas de mortalidade observadas nas regiões com os mais elevados níveis de desenvolvimento socioeconômico. No entanto, o desenho deste estudo e suas limitações devem amenizar a força dessa associação.

Incertezas relacionadas à codificação pelo médico da causa básica de morte é uma preocupação maior ao se comparar dados de mortalidade ao longo do tempo e nas diferentes regiões do país. A precisão na atribuição da causa de morte pode sofrer uma significativa variação ao longo de um período de 20 anos,

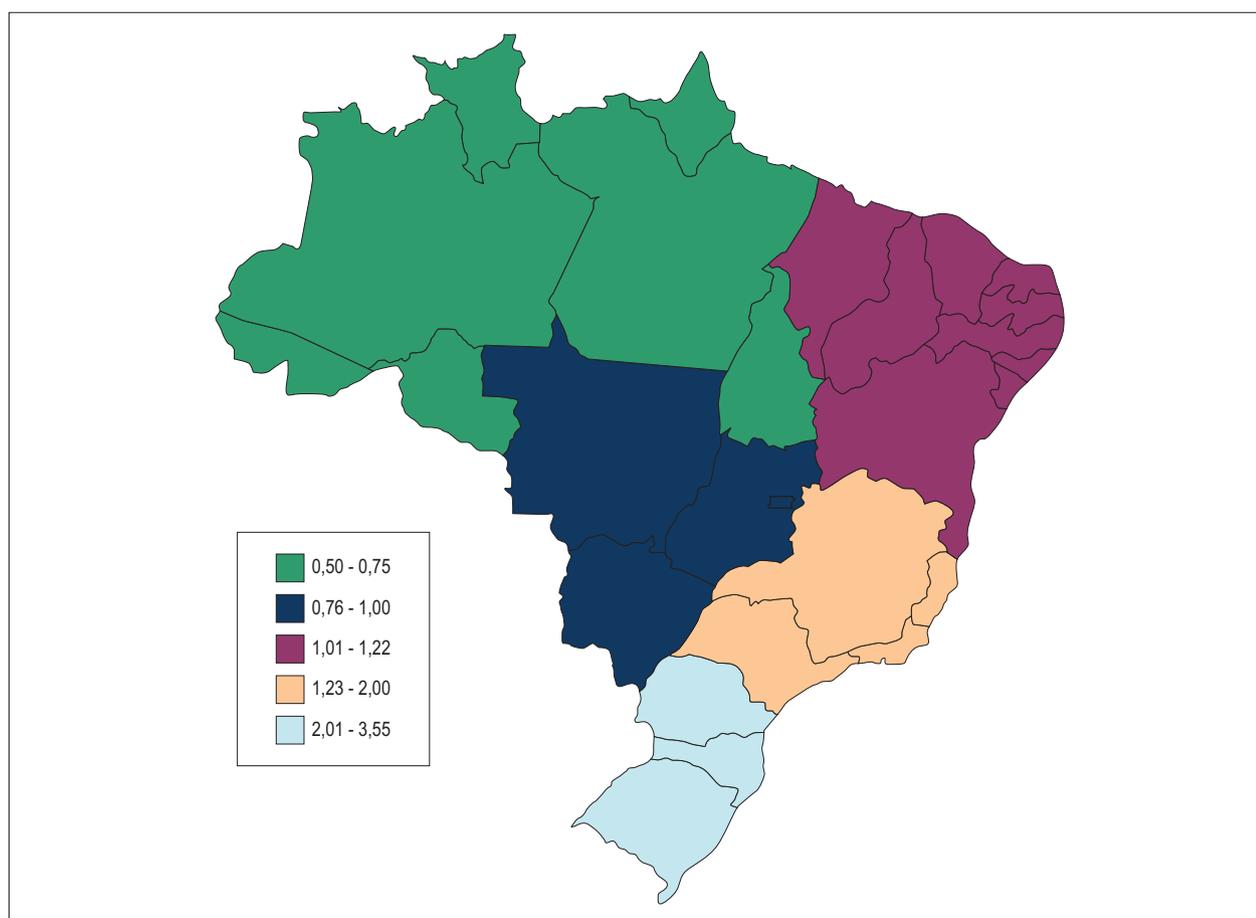


Figura 6 – Mapa das taxas de mortalidade padronizada por idade para embolia pulmonar por 100.000 pessoas nas cinco regiões do Brasil, 2010.

podendo ser bastante diferente em locais com diferenças no acesso aos cuidados de saúde. No Brasil, estima-se que apenas 79% das mortes sejam registradas e que, em 20% dos certificados de óbito, tenha-se atribuído o código “mal definida” à causa de morte.²⁹ Logo, as baixas taxas de mortalidade vistas nas regiões de mais baixa renda podem representar pior finalização e precisão no processo de registro de morte.

Conhecendo-se as dificuldades para o diagnóstico clínico de EP³⁰ e a baixa sensibilidade do diagnóstico de EP no certificado de óbito,³¹ nossos achados provavelmente representam uma subestimação das verdadeiras taxas de mortalidade, uma hipótese reforçada pelas muito mais baixas taxas de mortalidade por EP no Brasil quando comparadas às dos Estados Unidos e da Europa.³⁻⁸ A mudança na versão da CID no Brasil, de nona para décima revisão, não parece ter afetado nossos achados, pois não houve mudança súbita nas taxas de mortalidade no ano seguinte àquela mudança, ocorrida simultaneamente em todas as regiões do país.

Conclusões

Nosso estudo mostra uma tendência decrescente nas taxas de mortalidade por EP em todas as faixas etárias ao longo dos últimos 20 anos no Brasil, além de documentar importantes diferenças nessas tendências nas cinco regiões

brasileiras e entre gêneros. Ainda que encorajadora, a queda na taxa global de mortalidade por EP não foi acentuada nas mulheres e nem nas regiões de mais baixa renda, indicando uma possível disparidade no acesso aos cuidados de saúde e sua qualidade nesses grupos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL; Análise estatística: Darze ES, Latado AL; Redação do manuscrito: Darze ES.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.



Figura 7 – Taxas de mortalidade padronizada por idade (TMPI) para embolia pulmonar por região geográfica e gênero.

Tabela 1 – Alterações relativas nas taxas de mortalidade padronizada por idade para embolia pulmonar por regiões geográficas e gênero, 1989-2010

Região	Geral	Homens	Mulheres
Norte	-12,8%	-22,3%	-2,4%
Nordeste	-7,2%	-13,3%	-2,1%
Sudeste	-31,1%	-41,1%	-16%
Sul	-48,7%	-48,3%	-49,1%
Centro-Oeste	-39,8%	-47,5%	-30,7%

Referências

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blish MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-292.
3. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711-7.
4. Lilienfeld DE. Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979–1996. *Int J Epidemiol*. 2000;29(3):465-9.
5. Janke RM, McGovern PG, Folsom AR. Mortality, hospital discharges, and case fatality for pulmonary embolism in the Twin Cities: 1980–1995. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(1):103-9.
6. Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J, Godbold JH, Landrigan PJ, Marsh G. Mortality from pulmonary embolism in the United States: 1962 to 1984. *Chest*. 1990;98(5):1067-72.
7. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970–1985. *Am Heart*. 1987;114(5):1262-4.
8. Hoffmann B, Gross CR, Jöckel KH, Kröger K. Trends in mortality of pulmonary embolism – an international comparison. *Thromb Res*. 2010;125(4):303-8.
9. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3014-22.
10. Kahn SR, Morrison DR, Cohen JM, Emed J, Tagalakis V, Roussin A, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD008201.
11. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). A década inclusiva (2001–2011): desigualdade, pobreza e políticas de renda – Comunicado do Ipea – 2012 – Setembro – nº 155. Brasília; 2012.
12. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Sistema de Informação de mortalidade (SIM). [Acesso em 2013 nov 8]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php/AREA=060701>
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [Acesso em 2013 dez 6]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao>
14. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-7.
15. Aylin P, Bottle A, Kirkwood G, Bell D. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in England: 1996/7 to 2005/6. *Clin Med*. 2008;8(4):388-92.
16. De Monaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV. Pulmonary Embolism Incidence Is Increasing with Use of Spiral Computed Tomography. *Am J Med*. 2008;121(7):611-7.
17. Yang Y, Liang L, Zhai Z, He H, Xie W, Peng X, et al; National Cooperative Project for the Prevention and Treatment of PTE-DVT. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One*. 2011;6(11):e26861.
18. Minges KE, Bikdeli B, Wang Y, Kim N, Curtis JP, Desai M, et al. National trends in pulmonary embolism hospitalization rates and outcomes for medicare beneficiaries, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10_S):e2070.
19. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2260-5.
20. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Accessed in 2014 Aug 18]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
21. Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA*. 2005;294(15):1909-17.
22. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*. 2004;93(9):1197-9.
23. Stein PD, Matta F, Alrifai A, Rahman A. Trends in case fatality rate in pulmonary embolism according to stability and treatment. *Thromb Res*. 2012;130(6):841-6.
24. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):960-1.
25. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010;137(6):1382-90.
26. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-94.
27. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation*. 1997;95(1):252-64.
28. Borrero S, Aujesky D, Stone RA, Geng M, Fine MJ, Ibrahim SA. Gender differences in 30-day mortality for patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *J Womens Health*. 2007;16(8):1165-70.
29. Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ*. 2005;83(3):171-7.
30. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1247-56.
31. Attems J, Arbes S, Bohm G, Bohmer F, Lintner F. The clinical diagnostic accuracy rate regarding the immediate cause of death in a hospitalized geriatric population; an autopsy study of 1594 patients. *Wien Med Wochenschr*. 2004;154(7-8):159-62.