

Introducere.....	655
Definție.....	655
Epidemiologie.....	655
Etiologie.....	655
Anatomie patologică și fiziopatologie.....	656
Diagnostic.....	657
Tablou clinic.....	657

Evaluarea probabilității clinice (pre-test) de tromboembolism pulmonar.....	658
Investigații paraclinice.....	660
<b>Tratament.....</b>	<b>666</b>
Tratamentul fazei acute.....	666
Tratamentul de întreținere.....	667
<b>Evoluție.....</b>	<b>668</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>668</b>

## INTRODUCERE

Tromboembolismul pulmonar (TEP) este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în populația generală. Diagnosticul precoce, adesea dificil, însotit de inițierea rapidă a unui tratament adecvat s-au dovedit eficiente în reducerea riscului de deces prin TEP precum și în prevenirea recurențelor.

## DEFINȚIE

Noțiunea de TEP definește condiția clinică care rezultă din obstrucția trombotică a arterelor pulmonare sau a ramurilor acestora. Trombi pot migra în patul arterial pulmonar din sistemul venos profund sau din cordul drept, sau, mai rar, se pot forma „*in situ*” la nivelul arterelor pulmonare (fig. 1).

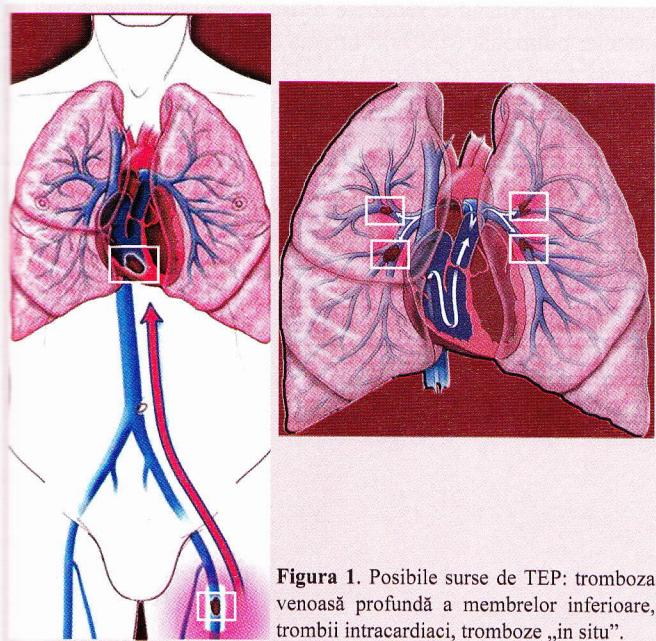


Figura 1. Posibile surse de TEP: tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare, trombii intracardiaci, tromboze „*in situ*”.

## EPIDEMIOLOGIE

Incidența TEP în populația generală este dificil de apreciat. Tabloul clinic variabil și cu specificitate redusă conduce fie la subdiagnosticarea afecțiunii fie la un exces de diagnostic iar datele de necropsie sunt incomplete.

Prevalența TEP în Statele Unite, raportată pe baza datelor colectate în perioada 1979–1999 este de 0,4%<sup>1</sup>, iar incidența anuală a fost estimată la 600000 de cazuri<sup>2</sup>.

Pentru Europa nu există date de incidență și prevalență a TEP. Date furnizate de registre locale arată că în Malmö (Suedia) incidența TEP este de 20,8 cazuri/10000 de locuitori/an<sup>3</sup> în timp ce în Bretagne (Franța) incidența raportată este de 6 cazuri/100000 de locuitori/an<sup>4</sup>.

## ETIOLOGIE

În marea majoritate a cazurilor TEP este o complicație a trombozei venoase profunde localizate la nivelul membrelor inferioare. Riscul migrării trombilor din sistemul venos profund în circulația pulmonară și consecințele hemodinamice ale TEP sunt cu atât mai importante cu cât sediul trombozei este mai proximal (ax venos ilio-femural, în special vena femurală comună și vena iliocă externă). La aproximativ 70% din pacienții diagnosticați cu TEP se demonstrează prezența trombozei venoase profunde a membrelor inferioare<sup>5</sup>. Pe de altă parte prezența TEP, adesea asimptomatic, se poate demonstra la 50% din pacienții diagnosticați cu tromboză venoasă profundă, proximală.<sup>6,7</sup>

Într-o proporție mai mică din cazuri sursa TEP o constituie tromboza venei cave inferioare, trombozele venoase din bazin (periuterine, periprostatice) și mai rar trombozele localizate la nivelul venei cave superioare. Tromboza venelor membrelor superioare și gâtului poate reprezenta sursă de TEP în cazuri rare, la pacienți purtători de catetere venoase centrale, sonde de cardiostimulare sau la consumatorii de droguri i.v.

Tabelul 1. Factorii predispozanți pentru tromboembolism venos (modificat după [9])

Factor predispozant	Permanent	Tranzitor
<b>Valoare predictivă înaltă</b>		
Fracturi (șold, membru inferior)		+
Protezare de șold sau genunchi		+
Intervenții chirurgicale majore		+
Traumatism major		+
Leziuni medulare		+
<b>Valoare predictivă moderată</b>		
Chirurgia arthroscopică a genunchiului.		+
Cateter venos central		+
Chimioterapie		+
Insuficiență cardiacă sau respiratorie cronice	+	
Terapie de substituție hormonală	+	
Neoplazii	+	
Accident vascular cerebral cu paralizie	+	
Sarcină/periodes postpartum		+
Antecedente de tromboză venoasă profundă	+	
Trombofilia	+	
<b>Valoare predictivă scăzută</b>		
Repaus la pat >3 zile		+
Imobilizare în poziție șezândă (călătorii prelungite în avion, automobil)		+
Vârstă avansată	+	
Chirurgie laparoscopică (colecistectomie)		+
Obezitate	+	
Sarcină/Perioada antepartum		+
Boala varicoasă	+	

În mai puțin de 10% din cazuri TEP se produce prin migrarea trombilor formați la nivelul cordului drept la pacienți cu fibrilație atrială, cardiomiopatie dilatativă, infarct de ventricul drept.

Tromboza pulmonară „in situ” reprezintă o cauză foarte rară de TEP care implică o afectare preexistentă a patului arterial pulmonar, anomalii ale funcției plachetare și/sau un status procoagulant. Ea poate complica o hipertensiune pulmonară preexistentă sau poate induce hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică.

Majoritatea episoadelor de TEP se produc în prezență unui sau mai mulți factori predispozanți (TEP secundar), proporția cazurilor de TEP idiopatic (neprovocat) fiind de aproximativ 20–30%<sup>8</sup>.

**Factorii predispozanți** pentru TEP sunt superpozabili cu cei ai trombozei venoase profunde și au fost enunțați de Virchow în cadrul triadei: stază venoasă, hipercoagulabilitate sanguină, injuria peretelui venos. Ei pot fi subîmpărțiți în factori care țin de pacient (cu caracter permanent) și factori conjuncturali (cu caracter tranzitor).

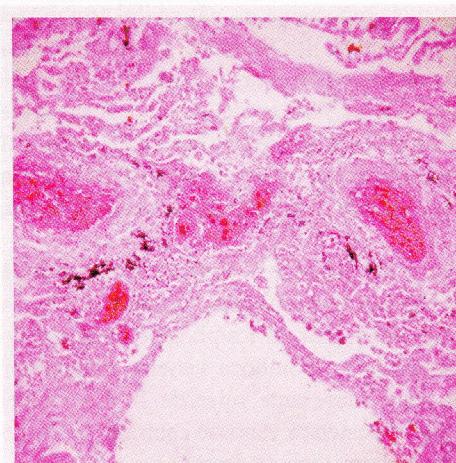
În cel mai recent ghid de diagnostic și tratament al pacienților cu embolie pulmonară acută<sup>9</sup> factorii predispozanți pentru tromboembolism venos sunt clasificați în funcție de valoarea lor predictivă (tabelul 1).

A fost raportată recent o asociere între TEP idiopatic și evenimentele cardiovasculare incluzând infarctul miocardic acut și accidentul vascular cerebral precum și riscul crescut de TEP asociat cu fumatul, obezitatea, hipertensiunea arterială, sindromul metabolic, indicând o posibilă legătură între tromboembolismul venos și cel arterial<sup>9</sup>.

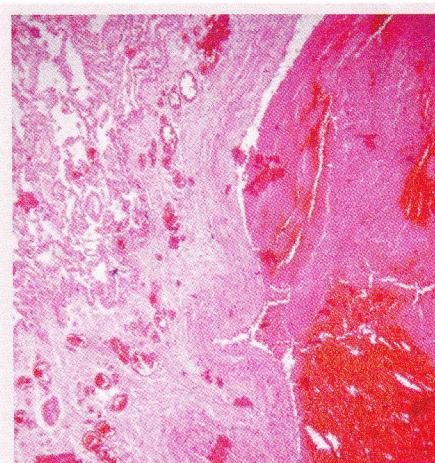
## ANATOMIE PATHOLOGICĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE

Tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare reprezintă în peste 90% din cazuri sursa trombilor migrați în cavitățile drepte și de aici în patul arterial pulmonar. Consecințele morfologice ale ocluziei embolice a arterelor pulmonare depind de dimensiunea masei embolice și de statusul circulației pulmonare.

- *Trombi venosi de calibru mare* (1–1,5 cm), proveniți din vene proximale, se pot opri la bifurcația arterei pulmonare (embol „în șa”) sau obstruează o arteră principală sau artere lobare determinând o reducere bruscă, semnificativă a patului vascular pulmonar (>50%)<sup>10</sup> urmată de insuficiență ventriculară dreaptă acută, soc și adesea deces. O reducere similară a patului vascular pulmonar cu aceleași consecințe dramatice, poate fi



**Figura 2.** Examinare morfopatologică: emboli pulmonari multipli la nivelul vaselor mici (colorație hematoxilină-eozină,  $\times 10011$ ). (din colecția dr. V. Herlea)



**Figura 3.** Aspecte morfopatologice în TEP. Trombembolie masivă la nivelul unui vas arterial major (colorație hematoxilină-eozină,  $\times 10011$ ). (din colecția dr. V. Herlea)

realizată de embolizarea bruscă a unui număr mare de trombi de dimensiuni mai mici (fig. 2 și 3)<sup>11</sup>.

- *Trombii de dimensiuni mici*, proveniți din venele gambei sau din bazin sau fragmente ale trombilor mari din vene proximale, pot obstrua ramuri arteriale sublobare sau artere distale cu diametru de 2–4 mm. La subiecții fără afecțiuni cardiovasculare sau pulmonare preexistente circulația bronșică oferă o alternativă de flux sanguin care poate susține parenchimul pulmonar în condițiile obstruării sistemului arterial. Compromiterea circulației bronșice favorizează apariția leziunilor de infarct pulmonar.

- *Infarctul pulmonar* reprezintă o situație relativ rară (sub 30% din cazurile de TEP) întâlnită mai ales la vârstnici, care apare în 24–48 de ore de la obstrucția trombotică a unui ram arterial pulmonar segmentar sau subsegmentar. Macroscopic infarctul pulmonar se prezintă ca o zonă de indurăție roșie, localizată subpleural, de formă cel mai adesea triunghiulară cu vârful către hil. Adesea suprafața pleurală învecinată este acoperită de un exsudat fibrinos. Microscopic infarctul pulmonar este o leziune de necroză ischemică pulmonară. În aria de infarct structurile pulmonare sunt necrozate iar interstițial și alveolele pulmonare sunt infiltrate hemoragic. În 48 de ore se produce liza hematiilor, zona de infarct devine palidă, apoi roșu maronie ca urmare a depunerii de hemosiderină – evoluția fiind în majoritatea cazurilor spre rezoluție și organizare fibroasă și rareori spre constituirea unor leziuni cavitare sau pseudotumorale. Uneori leziunea constituță este de atelectazie congestivă (infiltrat hemoragic și edem localizat fără necroza structurilor pulmonare) și rezoluție în câteva zile<sup>10</sup>.

Materialul trombotic embolizat în patul arterial pulmonar poate suferi un proces de fibrinoliză, organizare și/sau recanalizare.

În mai puțin de 0,5% din cazurile de TEP acut, non-fatal, organizarea cronică a embolilor realizează o obstrucție vasculară semnificativă conducând la hipertensiune pulmonară (HTP) cronică tromboembolică<sup>12</sup>. Patogeneza acestei entități nu este foarte clară în condițiile în care o mare parte a pacienților cu HTP cronică tromboembolică nu prezintă nici unul dintre factorii predispozanți recunoscuți pentru tromboembolism venos. Se acceptă azi că pe lângă obstrucția trombotică, un rol important în apariția HTP tromboembolică îl joacă remodelarea vasculară și eliberarea de citokine și mediatori vasculotrofici care conduc la dezvoltarea unei vasculopatii pulmonare greu de diferențiat de leziunile arteriale din HTP idiopatică.<sup>13</sup>

În funcție de volumul și localizarea trombilor în patul venos pulmonar consecințele TEP pot fi:

- *alterări locale* ale țesutului pulmonar sau pleurei – în cazul embolilor mici localizați distal (artere subsegmentare/segmentare);
- *alterări funcționale respiratorii* – în cazul embolilor care reduc patul vascular pulmonar prin excluderea mai multor segmente/lobi;
- *alterări ale funcției cardiace* – în cazul embolilor mari care obstruează arterele pulmonare.

Embolii mici, distale, fără răsunet hemodinamic, pot produce infarcte pulmonare exprimate prin hemoptizii, dureri toracice de tip pleuritic și mici efuzii pleurale.

Dezechilibrul între ventilație și perfuzie (arii pulmonare ventilate dar neperfuzate ca urmare a obstrucției trombotice) alterează schimbul de gaze conducând la hipoxemie de diferite grade, vasoconștiție în circulația pulmonară și creșterea presiunii arteriale pulmonare. La aproximativ o treime din pacienți, șuntul dreapta–stânga deschis la nivelul unui foramen ovale patent agravează hipoxemia<sup>14</sup>.

Obstrucția masivă tromboembolică a trunchiului/arterelor pulmonare asociată cu o reducere a patului arterial pulmonar de peste 50% determină o creștere bruscă a postsarcinii ventriculului drept (VD).

La valori ale presiunii medii în artera pulmonară de peste 40 mmHg capacitatea adaptativă a VD normal este depășită cu apariția dilatării și disfuncției VD, a insuficienței cardiaice drepte și chiar moarte subită de obicei prin disociație electromecanică.

Obstrucția tromboembolică acută a trunchiului arterei pulmonare poate fi tranzitorie atunci când are loc fragmentarea rapidă a trombului și migrarea sa în segmente distale ale patului arterial pulmonar. Reducerea acută, tranzitorie, a debitului cardiac se poate exprima în această situație prin hipotensiune sau sincopă. La reducerea severă a debitului cardiac contribuie și interdependența ventriculară, creșterea presiunii în VD producând deplasarea septului interventricular spre ventriculul stâng. În cazul pacienților care supraviețuiesc episodului de TEP acut, activarea sistemului simpatic, creșterea inotropismului și cronotropismului, mecanismul Frank-Starling contribuie la creșterea presiunii arteriale pulmonare permitând restaurarea fluxului pulmonar de repaus, ameliorarea umplerii VS, creșterea debitului cardiac și menținerea unei perfuzii VD adecvate.

Reapariția fenomenelor de instabilitate hemodinamică în primele 24–48 de ore de la episodul acut este de obicei consecința emboliilor recurente sau a deteriorării funcției VD.

Depășirea mecanismelor compensatorii și agravarea dezechilibrului dintre necesarul crescut de oxigen și reducerea gradientului de perfuzie coronariană la nivelul VD sunt responsabile de ischemie miocardică și disfuncție VD cu risc crescut de deces. Afecțiunile cardiovasculare preexistente cresc riscul de evoluție nefavorabilă<sup>9</sup>.

## DIAGNOSTIC

Înănd cont de frecvența afecțiunii în populația generală și de variabilitatea și polimorfismul taboului clinic suspiciunea clinică de TEP apare frecvent în practica zilnică cu un număr de cazuri pozitive care nu depășește însă 20%<sup>14</sup>. Este evident că în acest context toate eforturile trebuie orientate în sensul elaborării unor algoritmi de diagnostic care să includă explorări cât mai puțin invazive, cu cost/eficiență crescută.

## TABLOU CLINIC

Manifestările clinice în TEP sunt influențate de volumul și distribuția obstrucției embolice intrapulmonar dar și de statusul cardiopulmonar anterior episodului embolic. Tabloul clinic

polimorf, variabil și nespecific face diagnosticul dificil în lipsa unui indice înalt de suspiciune clinică.

Cele mai frecvente simptome și semne de TEP sunt: dispnea fără altă cauză aparentă, durerea toracică de tip pleural sau „atipică”, tahicardia, tahipneea, subfebrilitatea, suful sistolic de regurgitare tricuspidiană, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului<sup>2</sup><sup>15</sup>.

Obstrucția tromboembolică acută a peste 50% din patul vascular pulmonar (uneori peste 20–30% la pacienții cu afecțiuni cardiopulmonare preexistente) realizează tabloul clinic clasic cunoscut sub numele de *cord pulmonar acut embolic*. HTP severă acută, hipoxemia, scăderea severă a debitului cardiac și eventual insuficiența ventriculară dreaptă apărute în acest context se pot exprima clinic prin:

- dispnee – simptomul dominant,
- durere toracică – adesea trece în plan secundar, fiind mascată de dispnee,
- tahipneea (>30 respirații/min),
- cianoza centrală și periferică,
- sincopă,
- hipotensiune arterială și soc cardiogen,
- tahicardie,
- jugulare turgescență,
- galop ventricular drept,
- accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2,
- suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană,
- pulsăție sistolică palpabilă a VD,
- hepatomegalie de stază.

Moartea subită poate surveni rapid, în primele ore de la evenimentul embolic acut la peste 15% din pacienții care prezintă la debut hipotensiune arterială sau soc.

Obstrucția trombotică a arterelor segmentare/subsegmentare (reducere a patului vascular pulmonar sub 30%) la pacienții fără o afectare cardiopulmonară preexistentă nu se însoțește de modificări hemodinamice semnificative și nici de hipoxemie. Pacienții prezintă un tablou clinic nespecific. Riscul de

recurență a TEP, adesea fatal, este crescut la această categorie de pacienți în absența unui tratament anticoagulant eficient.

*Infarctul pulmonar*, consecință a obstrucției tromboembolice a unui ram arterial pulmonar periferic, poate avea ca expresie clinică:

- durerea toracică de tip pleural,
- dispnee nou apărută sau agravarea unei dificultăți respiratorii preexistente,
- febră sub 38°C,
- frecătura pleurală,
- hemoptizie.

Durerea pleurală, dispnea și hemoptizia, semne clinice înalt sugestive pentru TEP, nu se întâlnesc asociate decât la mai puțin de 1/3 din pacienți<sup>10</sup>.

Tromboembolismul pulmonar repetitiv poate evoluat mult timp silențios din punct de vedere clinic. Obstrucția vasculară cronică conduce la dezvoltarea insidioasă a unui sindrom de HTP severă, insuficiență cardiacă dreaptă și deces uneori subit. Dispnea la efort mic, durerile toracice de tip coronarian, fatigabilitatea, sincopele, cianoza atrag atenția asupra diagnosticului de *HTP cronică tromboembolică sau cord pulmonar cronic embolic*.

Identificarea factorilor predispozanți pentru TEP (tabelul 1) la pacienții cu tablou clinic mai mult sau mai puțin sugestiv este esențială în evaluarea probabilității clinice de TEP, probabilitatea fiind cu atât mai mare cu cât factorii predispozanți sunt mai numeroși. Pe de altă parte trebuie subliniat că în aproximativ 20–30% din cazuri TEP survine fără nici un factor de risc identificabil (TEP neprovocat sau idiopathic) (*Cazul clinic 31*).

## EVALUAREA PROBABILITĂȚII CLINICE (PRE-TEST) DE TROMBOEMBOLISM PULMONAR

În ciuda variabilității și polimorfismului tabloului clinic, evaluarea calitativă a probabilității clinice de TEP se poate

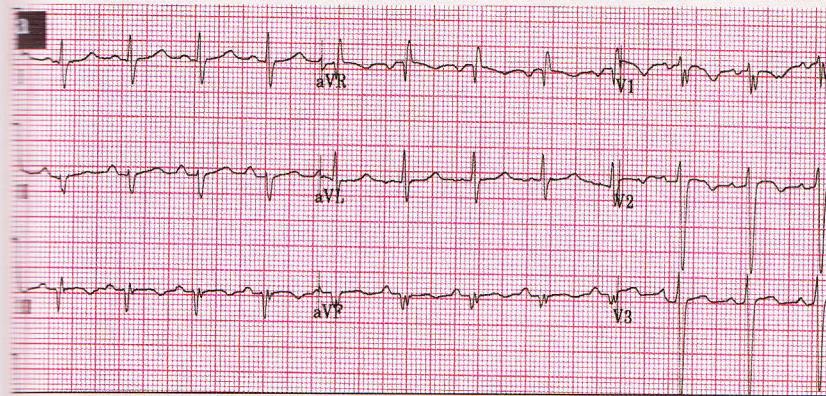
**Tabelul 2.** Scoruri de predicție clinică pentru tromboembolismul pulmonar (adaptat după [9])

Scor Geneva revizuit		Scor Wells	
Variabilă	Puncte	Variabilă	Puncte
<b>Factori predispozanți</b>		<b>Factori predispozanți</b>	
– Vârstă >65 ani	+1	– Antecedente de TVP sau TEP	+1.5
– Antecedente de TVP sau TEP	+3	– Intervenții chirurgicale sau fracturi în cursul ultimei luni	+1.5
– Intervenții chirurgicale sau fracturi în cursul ultimei luni	+2	– Neoplazii active	+1
– Neoplazii active	+2		
<b>Sимptome</b>		<b>Sимптомы</b>	
– Durere la nivelul unui membru inferior	+3	– Hemoptizii	+1
– Hemoptizii	+2		
<b>Semne clinice</b>		<b>Симптомы</b>	
– Frevență cardiacă 75–94 bătăi/min	+3	– Frevență cardiacă >100 bătăi/min	+1.5
≥ 95 bătăi/min	+5		
– Durere la palparea membrului inferior, pe traseu venos sau edem unilateral	+4	– Semne clinice de TVP	+3
		– Interpretare clinică	
<b>Probabilitate clinică</b>	Total	– Diagnostic alternativ mai puțin probabil decât TEP	+3
Joasă	0–3		
Intermediară	4–10		
Înaltă	≥ 11		
		<b>Probabilitate clinică (3 grade)</b>	Total
		Joasă	0–1
		Intermediară	2–6
		Înaltă	≥ 7
		<b>Probabilitate clinică (2 grade)</b>	
		TEP probabil	0–4
		TEP improbabil	> 4

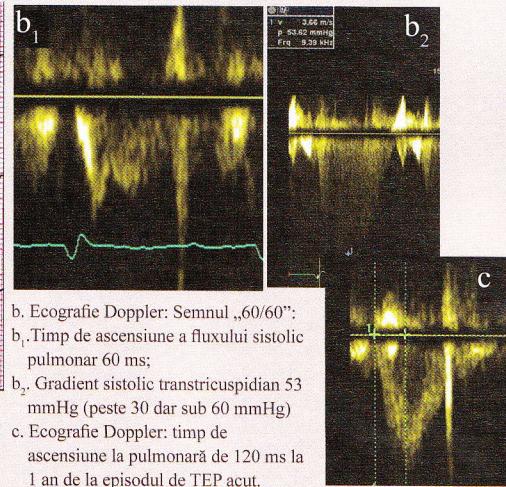
## CAZ CLINIC 31

P.F. 45 ani, B

Pacient simptomatic prin dispnee severă de repaus și sincopă, tablou clinic debutat brusc în urma unui efort fizic de mare intensitate. La prezentarea în serviciul nostru (12 ore de la debutul simptomelor) stabil hemodinamic. Fără factori predispozanți pentru TEP identificabili. Biologic: D-dimeri pozitivi, Troponina I >0,1 ng/ml. Examenul CT a confirmat TEP masiv bilateral.



a. Electrocardiograma RS, 100/min, ax QRS în cadrul superior dreptsemen de suprasolicitare VD – S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>, BRD, T negativ V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>.



b. Ecografie Doppler: Semnul „60/60”;

b<sub>1</sub>. Timp de ascensiune a fluxului sistolic pulmonar 60 ms;

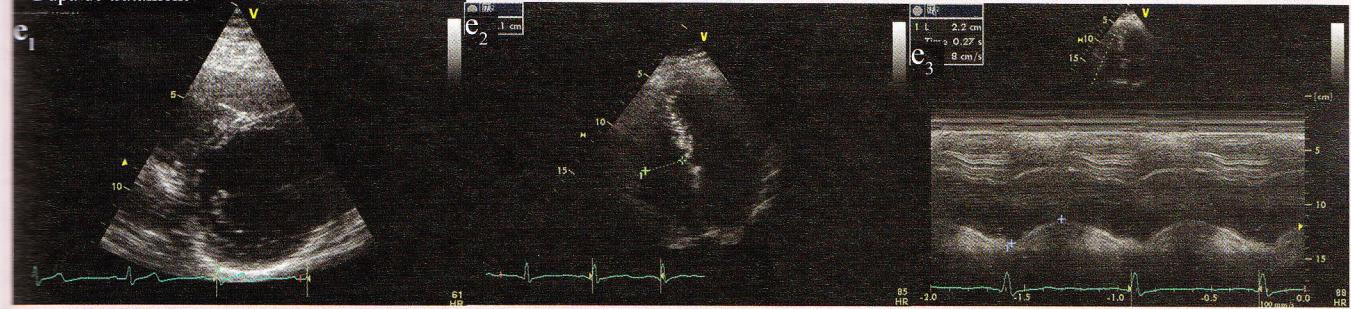
b<sub>2</sub>. Gradient sistolic transtricuspidian 53 mmHg (peste 30 dar sub 60 mmHg)

c. Ecografie Doppler: timp de ascensiune la pulmonară de 120 ms la 1 an de la episodul de TEP acut.

Inainte de tratament



După de tratament



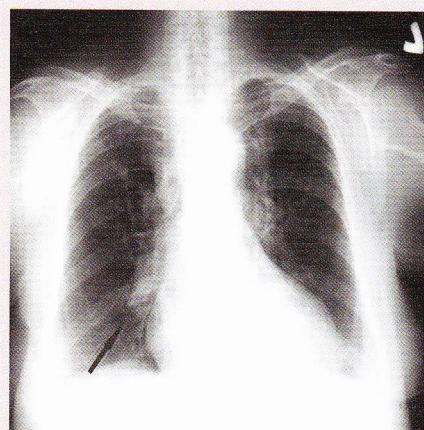
d. Ecocardiografie 2D la internare: d<sub>1</sub>. În secțiune parasternală transversală la nivel ventricular se observă dilatarea VD și SIV aplăsat; d<sub>2</sub>. În secțiune apicală 4 camere se observă dilatarea importantă a cavităților drepte. d<sub>3</sub>. Mod M prin planul inelului tricuspidian lateral TAPSE=11,5 mm, scăzut – indicând disfuncția sistolică VD.

e. Ecocardiografie 2D la 12 luni de la TEP acut: d<sub>1</sub>. În secțiune parasternală transversală la nivel ventricular se observă VS și VD cu aspect normal. d<sub>2</sub>. În secțiune apicală 4 camere se observă cavități cardiace cu dimensiuni normale. d<sub>3</sub>. Mod M prin planul inelului tricuspidian lateral TAPSE= 22 mm – indicând funcția sistolică VD normală.

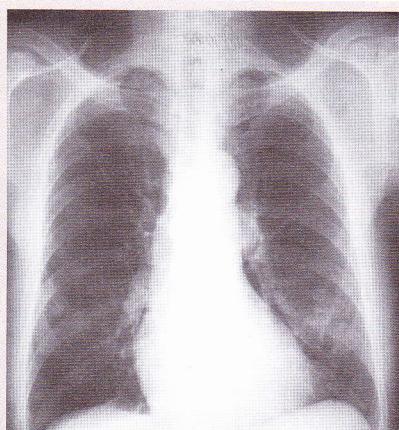
f. Ecografie Doppler tisular spectral: velocitate sistolică longitudinală a inelului tricuspidian normală (20 cm/s) la reevaluare indicând funcție sistolică VD normală.

**Comentariu.** Pacientul a fost încadrat în clasa de risc intermediar și s-a optat pentru tratament anticoagulant. În ciuda markerilor de prognostic favorabil (disfuncția importantă de VD, markeri de injurie miocardică prezenti) evoluția pacientului a fost surprinzător de bună pe termen scurt cu recuperarea completă a funcției VD la 12 luni de la evenimentul acut.

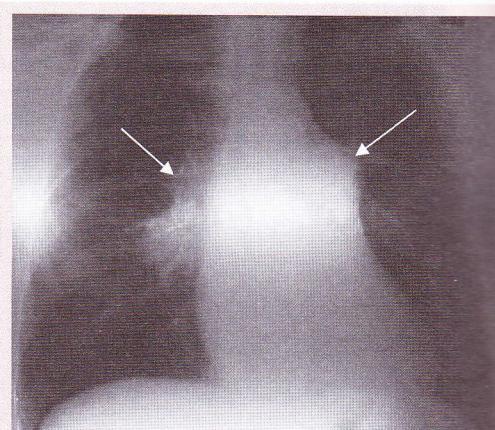
Pe termen lung urmărirea pacientului este esențială întrucât riscul de recurență TEP și chiar de apariție a HTP cronice tromboembolice persistă după luni sau ani de bine, chiar în absența unor episoade clinice manifeste de TEP recurrent.



**Figura 4.** Radiografie cord-pulmon incidentă postero-anterioară la pacient cu TEP acut și HTP severă ( $\text{PAPs}=80\text{ mmHg}$ ): cardiomegalie ușoară, hiluri pulmonare vasculare cu aria de proiecție mărită, aspect „amputat” și dilatată al ramului drept al arterei pulmonare (săgeată).



**Figura 5.** Radiografie cord-pulmon incidentă postero-anterioară la pacient cu TEP repetitiv și HTP severă ( $\text{PAPs}=82\text{ mmHg}$ ): arc inferior drept proeminent (dilatarea cavităților drept), arc mijlociu stâng convex, artere pulmonare dilatate (aspect pseudo-tumoral) (săgeți), imagine pulmonară periferică „amputată”. Sugestive de infarct pulmonar basal bilateral.



**Figura 6.** Radiografie cord-pulmon incidentă postero-anterioară la pacient cu HTP severă ( $\text{PAPm} = 57\text{ mmHg}$ ): cord cu arcul inferior drept bombat, arc mijlociu stâng convex, artere pulmonare cu aspect de HTP arterială, imagine pulmonară periferică „amputată”. Sugestive de infarct pulmonar basal bilateral.

face fie integrând intuitiv informația clinică<sup>16,17</sup>, fie introducând datele clinice în sisteme de scor care să definească diferențele categoriei de probabilitate (joasă, intermediară, înaltă sau TEP probabil/improbabil).

Cele mai cunoscute sisteme de scor pentru aprecierea probabilității clinice de TEP sunt scorurile Wells<sup>18</sup> și respectiv Geneva modificat<sup>19</sup> (tabelul 2). Validarea clinică a acestor sisteme de scor arată că indiferent ce scor folosim încadrarea pacienților cu TEP se face în proporție de 10% în categoria de probabilitate joasă, 30% în categoria de probabilitate intermediară și peste 60% în categoria de probabilitate înaltă<sup>9</sup>.

În concluzie, evaluarea clinică face posibilă clasificarea pacienților în categorii de probabilitate corespunzând unei prevalențe crescătoare de TEP.

## INVESTIGAȚII PARACLINICE

Investigațiile paraclinice joacă un rol important în confirmarea sau infirmarea suspiciunii clinice de TEP.

**Investigațiile de prima treaptă** includ **evaluarea biologică (de laborator)**, **determinarea gazelor sanguine**, **examens radiologic și electrocardiograma**. Fiind lipsite de specificitate, ele nu permit confirmarea sau infirmarea suspiciunii clinice de TEP, dar coroborate cu datele clinice permit creșterea indexului de suspiciune clinică.

**Radiografia toracică** este de obicei prima investigație imagistică utilizată la pacienții cu suspiciune clinică de TEP. Cu toate acestea ea este rareori diagnostică, fiind utilă mai ales în excluderea altor afecțiuni care pot imita tabloul clinic de TEP: pneumotorax, pneumopatii acute, edem pulmonar acut, tumori, efuziuni pleurale masive.

Dilatarea arterei pulmonare unilaterală cu intreruperea bruscă a vaselor juxta hilar, cu sau fără hiperemie în plămânul

contralateral poate fi observată în TEP masiv cu obstrucție arterei pulmonare (fig. 4). În TEP însoțit de cord pulmonar acut se mai pot întâlni: dilatarea cavităților cardiace drepte, dilatarea venei azygos și a venei cave superioare. Semnul Hampton – opacitate triunghiulară, semicirculară sau conică cu baza la pleură și vîrful spre hil – este înalt sugestiv pentru infarct pulmonar și se asociază adesea cu un alt semn radiologic important, ascensiunea unui hemidiafragm. Aspectul radiologic de infarct pulmonar poate fi însă atipic sugerând condensarea pneumatică. Uneori opacitățile pulmonare de infarct sunt multiple, cu apariție succesivă sugerând TEP repetitiv (fig. 5). Alte modificări radiologice compatibile cu TEP, cu specificitate redusă, includ: revărsatul pleural, atelectaziile subsegmentare, infiltrate pulmonare, oligohemia focală (semnul Westermark).

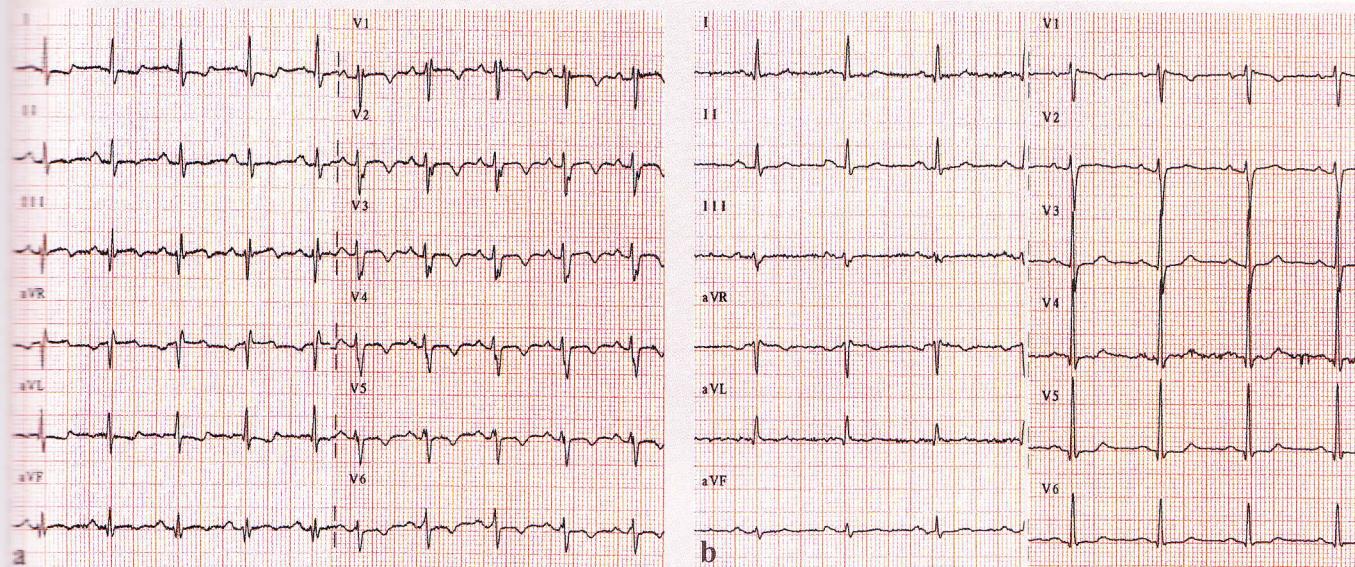
În majoritatea cazurilor imaginea radiologică toracică este însă normală sau prezintă modificări discrete. O radiografie cardopulmonară normală la un pacient cu alterarea severă a funcției respiratorii este înalt sugestivă pentru TEP masiv<sup>15,20</sup>.

În HTP din TEP cronic (fig. 6), frecvența modificărilor radiologice<sup>21</sup> ar fi: cardiomegalia (86% din pacienți), dilatarea ventriculului drept (68%), oligohemia în mozaic (68%), mărire diametrală arterei pulmonare drepte descendente (55%), atelectazia și revărsatul pleural (23%) și îngroșarea pleurală (14%).

**Electrocardiograma** are sensibilitate și specificitate scăzute pentru diagnostic. Ea poate fi însă utilă pentru estimarea severității afectării hemodinamice.

În TEP cu obstrucție vasculară medie sau mică tăhicirea sinusă poate fi unică modificare prezentă.

În TEP cu reducerea semnificativă a patului vascular pulmonar pe ECG pot fi prezente semnele suprasolicitării de presiune a VD: ax QRS deviat la dreapta, bloc de ramură dreaptă tranzitoriu complet sau incomplet, unde T negativă în derivațiile V1-V3, aspect de P pulmonar. Aspectul clasic S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> apare într-un



**Figura 7.** ECG la un pacient cu tromboembolism pulmonar masiv. a) ECG la internare: tahicardie sinusală 110/min, axa QRS greu determinabilă, BRD minor (rSr în V1), unde T negative în teritoriul anterior V1-V6 și în D1, aVL. b) Înregistrare ECG la același pacient la 10 zile de la internare: axa QRS la +20°, BRD minor (rSr în V1). De notat evoluție clinică favorabilă.

număr redus de cazuri<sup>22,23</sup>.

Alte modificări, mai rar întâlnite sunt: deplasarea zonei de tranziție la stânga, aspect QR în V1, R/S>1 în V1, supradenivelare de ST în DIII, modificări de ST în derivațiile precordiale drepte, aritmii atriale, bloc atrioventricular de grad I.

Modificările ECG din TEP pot simula infarctul miocardic acut inferior și, într-o măsură mai mică infarctul antero-septal. Prezența undelor Q și a undelor T negative în DIII dar nu și în DII în asociere cu unde T negative din V1 până în V4 pledează pentru TEP. Regresia rapidă a acestor modificări și în special dispariția undelor Q pe trasee seriate susțin diagnosticul de TEP. Uneori pacienții cu TEP pot prezenta supradenivelare de segment ST în derivațiile DIII și aVF și chiar din V<sub>4R</sub> până în V<sub>6R</sub> punând probleme de diagnostic diferențial cu infarctul miocardic acut inferior și de VD<sup>23, 24, 26</sup>.

Negativarea unei T în derivațiile precordiale reprezintă cel mai frecvent semn de TEP masiv cu foarte bună sensibilitate (85%) și specificitate (81%). În plus negativarea precoce a unei T este un criteriu adițional de severitate în timp ce normalizarea lor sub tratament este un indicator de prognostic bun<sup>25</sup> (fig. 6).

Un alt semn electrocardiografic util pentru prognostic în TEP este aspectul Qr în V1. Această morfologie s-ar datora dilatării excessive a cordului drept și se coreleză cu prezența disfuncției de VD și cu o evoluție nefavorabilă a pacientului.

**Determinarea gazelor sanguine.** TEP se asociază în general cu hipoxemie și normo- sau hipocapnie dar aproximativ 20% din pacienți au o valoare normală a presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial și o valoare normală a gradientului alveolo-capilar<sup>9</sup>. La pacienții fără afecțiuni cardiovasculare preexistente gradul hipoxemiei se coreleză direct cu severitatea obstrucției embolice vasculare.

**Examene de laborator.** Nu există teste de laborator specifice pentru diagnosticul de TEP. Leucograma poate evidenția o leucocitoză moderată și pot fi prezenti markeri biologici de

inflamație, dar inconstant și fără semnificație directă. De asemenea, în mai puțin de 15% din cazuri, obstrucția vasculară pulmonară masivă se poate asocia cu creșterea valorilor serice ale lactic dehidrogenazei, transaminazei glutamoxalice și bilirubinei<sup>10</sup>.

*D-dimerii plasmatici* sunt produși de degradare ai fibrinei care cresc în prezența trombozelor acute intravasculare. De aceea valori normale ale D-dimerilor serici fac TEP sau TVP improbabile, valoarea predictivă negativă a acestui test fiind înaltă. Pe de altă parte valori crescute ale D-dimerilor serici pot fi întâlnite și în afecțiuni non-trombotice cum sunt: neoplaziile, inflamațiile, infecțiile, necrozele, disecția de aortă, la pacienți spitalizați, traumatizați, cu internări prelungite sau în sarcină, testul având o valoare predictivă pozitivă scăzută.

Acuratețea testului depinde de tehnica folosită pentru determinarea D-dimerilor serici. Utilizarea unei tehnici cantitative de tip ELISA, de înaltă sensibilitate (sensibilitate >95%, specificitate 40%) permite excluderea TEP la pacienții cu probabilitate clinică joasă sau moderată. Utilizarea tehnicii cantitative latex –derivate cu sensibilitate moderată (85–90%) permite excluderea TEP doar la pacienții cu probabilitate clinică joasă<sup>9</sup>.

Dozarea *peptidului natriuretic de tip B (BNP)* sau a fragmentului său N terminal (*NT-proBNP*) la pacienții cu TEP acut contribuie la aprecierea severității disfuncției de VD și a gradului de compromisere hemodinamică. Studii recente sugerează că valoarea serică a BNP sau NT-proBNP are valoare prognostică aditivă informațiilor furnizate de ecocardiografie. Astfel valori scăzute ale acestor markeri serici pot fi utile în identificarea pacienților cu risc scăzut de mortalitate pe termen scurt și de morbiditate prin complicații pe termen lung<sup>9</sup>.

S-a demonstrat că până la 50% din pacienții cu TEP acut prezintă valori crescute ale *troponinelor cardiace*<sup>26</sup>. Explicația creșterii troponinelor la pacienții cu TEP acut nu este foarte

clară. A fost incriminată injuria miocardică secundară dilatarii acute a VD ca urmare a creșterii brute a presiunii în artera pulmonară. Studii necroptice au demonstrat prezența infarctului transmural de VD cu coronare permeabile la pacienți decedați prin TEP acut. Alte explicații posibile ar fi reducerea perfuziei coronariene, hipoxemia prin „mismatch” ventilație-perfuzie, hipotensiunea sistemică sau o combinație a acestor factori. Spre deosebire de dinamica enzimatică din sindroamele coronariene acute, creșterea troponinelor în TEP este de magnitudine mai mică și pe perioade mai scurte (eliberarea troponinelor se face prin eflux transmembranar din citosol).

Dozarea Troponinele T și I poate fi utilă în stratificarea riscului pacienților cu TEP acut. Astfel, valori peste 0,1 ng/ml indică un risc crescut de complicații severe pe termen scurt, în timp ce valori normale la internare indică un prognostic bun (valoare predictivă negativă de 97–100%)<sup>27</sup>.

Utilizarea combinată a troponinelor cardiace și a NT-proBNP în stratificarea riscului pacienților cu TEP acut fără compromisă hemodinamică pare să fie superioară interpretării separate a acestor markeri serici. Mortalitatea la 40 de zile a pacienților cu valori crescute ale troponinelor cardiace și a NT-proBNP este de 30%, pacienții cu creștere izolată a NT-proBNP au o rată a mortalității de 3,7% în timp ce valori normale ale ambilor biomarkeri asociază un prognostic favorabil pe termen scurt<sup>9</sup>.

S-a demonstrat recent că dozarea H-FABP (*heart fatty acid binding protein*), marker precoce de injurie miocardică, ar fi superioară dozării troponinelor sau mioglobinei în stratificarea riscului TEP la internare<sup>27</sup> (H-FABP >6 ng/mL are valoare predictivă pozitivă de 23–37% și valoare predictivă negativă de 96–100% de mortalitate precoce).

Datele existente până în acest moment sunt insuficiente pentru a stabili valori limită ale markerilor serici care să influențeze decizia terapeutică în cazul pacienților cu TEP care nu prezintă risc înalt. Este în curs de derulare un studiu multicentric care evaluatează beneficiul potențial al trombolizei la pacienți cu TEP acut, normotensiivi, cu semne ecocardiografice de disfuncție de VD și valori crescute ale troponinelor serice<sup>9</sup>.

**Investigațiile de treapta a două** sunt prezentate în continuare.

**Ecocardiografia transtoracică** este de maximă importanță în evaluarea de urgență a pacienților cu suspiciune de TEP și instabilitate hemodinamică. Ea poate decela semnele disfuncției de VD, prezența hipertensiunii pulmonare (pe baza velocității jetului de regurgitare tricuspidiană) și eventual vizualiza direct materialul trombotic în cavitățile drepte sau în artera pulmonară.

Semnele ecocardiografice ale disfuncției acute de VD includ: dilatarea VD decelată la evaluarea bidimensională (diametru telediastolic al VD de peste 30 mm sau un raport VD/VS>1); sept interventricular cu mișcare paradoxală sau aplatizat; diskinezia sau akinezia peretelui liber mediu și bazal al VD în prezența normo sau hiperkineziei porțiunii apicale a acestuia (semnul McConnell)<sup>14</sup> (fig. 8, 9).

Disfuncția de VD nu este specifică pentru TEP. Astfel dilatarea de VD poate fi întâlnită și la pacienții cu BPOC

acutizat sau cu cardiomiopatie dilatativă. De asemenea semnul McConnell a fost observat și la pacienții cu infarct de VD cu mențiunea că asocierea acestui semn cu o velocitate crescută a jetului de regurgitare tricuspidiană pledează pentru TEP, contribuind la diferențierea celor două entități<sup>28</sup>.

Estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PAPs) se poate face măsurând velocitatea maximă ( $v_{max}$ ) a jetului de regurgitare tricuspidiană (Doppler continuu) (vezi și Capitolul „Hipertensiunea pulmonară”). Pe baza ecuației Bernoulli simplificată se determină gradientul sistolic maxim dintre VD și AD ( $4v_{max}^2$ ) la care adăugând presiunea estimată în atriu drept se obține presiunea sistolică din VD. În absenta unui obstacol la golirea VD presiunea sistolică din VD este egală cu PAPs. Estimarea presiunii din AD se face pe baza dimensiunii și a răspunsului la inspir al venei cave inferioare (fig. 10, 11).

În HTP accelerarea fluxului sistolic pulmonar (Doppler pulsat) până la valoarea maximă este rapidă și anvelopa Doppler prezintă adesea o incizură mezostolică. Un timp de ascensiune al fluxului sistolic pulmonar scurt (<70 ms) susține diagnosticul de HTP severă (fig. 12).

Evaluarea Doppler continuu a jetului de insuficiență pulmonară, adesea prezentă la pacienții cu HTP, contribuie la susținerea diagnosticului de HTP permitând estimarea presiunilor medie și diastolică în artera pulmonară (fig. 13).

Semnul „60/60” a fost descris în TEP acut și se referă la identificarea unui timp de ascensiune a fluxului sistolic pulmonar scurt (sub 60 ms) asociat cu un gradient sistolic trantricuspidian peste 30 dar sub 60 mmHg.

De altfel, există o serie de criterii ecocardiografice pentru diferențierea HTP din embolia cronică față de cea acută: prezența hipertrofiei de ventricul drept, nivelul mai mare ale PAPs (rar > 60 mmHg în embolia acută), scădere mai mare a timpului de ascensiune.

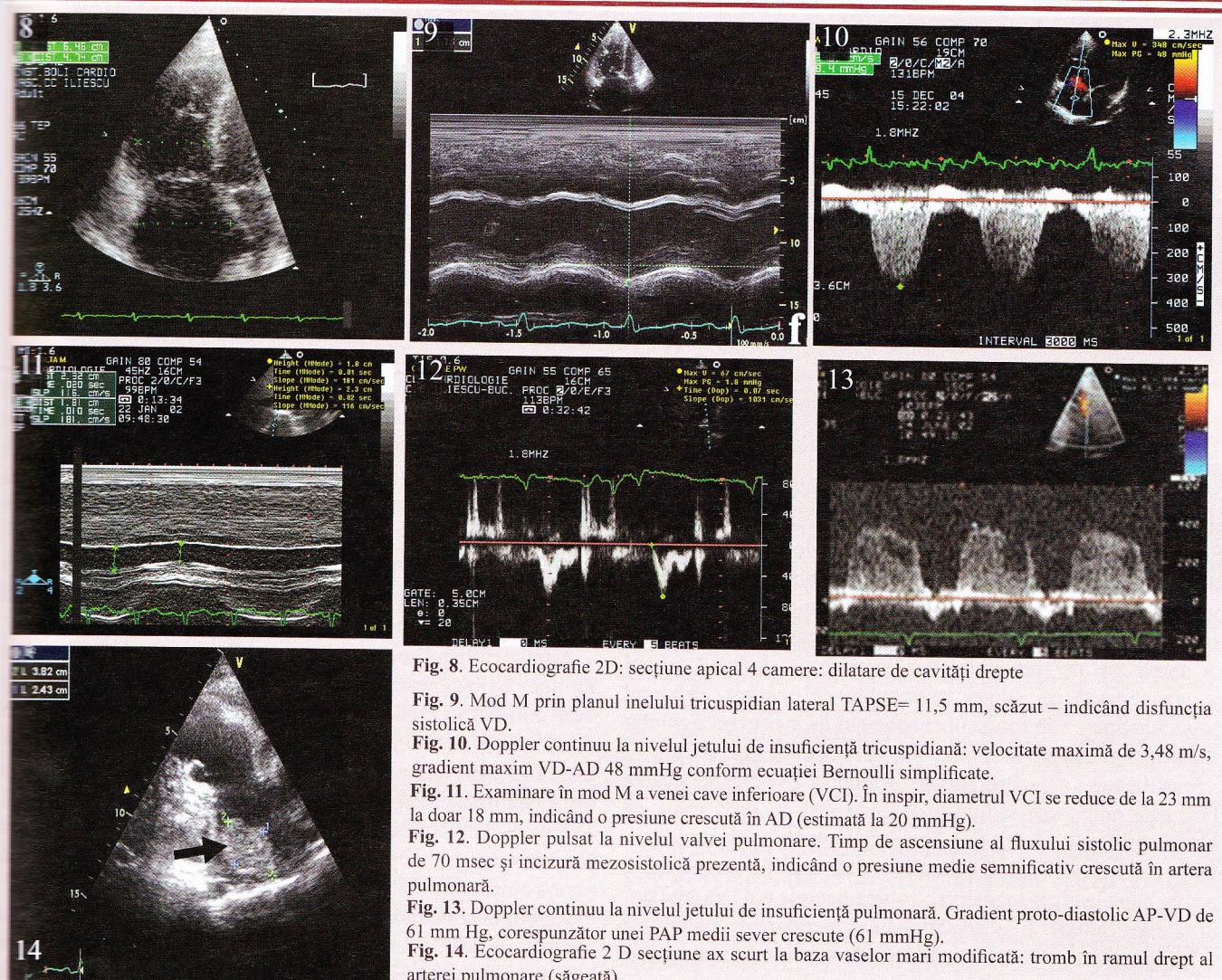
Ecocardiografia permite uneori vizualizarea materialului trombotic în trunchiul arterei pulmonare sau în ramurile sale (fig. 14), sub formă de tromb în tranzit la nivelul unui foramen ovale patent sau sub formă de tromb flotant în cavitățile drepte.

Nici unul dintre semnele ecocardiografice menionate anterior și nici o asociere a acestor semne nu sunt suficiente de sensibile astfel încât în absența lor să putem exclude diagnosticul de TEP. Este motivul pentru care ecocardiografia transtoracică este doar o metodă ajutătoare în algoritmul diagnostic al TEP.

Prin excepție, examinarea ecocardiografică este de primă alegere în cazul pacienților cu suspiciune de TEP, cu șoc sau hipotensiune, la care absența semnelor ecografice de disfuncție de VD practic exclude TEP drept cauză a instabilității hemodinamice. Pe de altă parte în cazul unui pacient cu suspiciune de TEP și instabilitate hemodinamică, semnele ecocardiografice de suprasarcină de presiune și disfuncție de VD sunt înalt sugestive și pot justifica un tratament agresiv când pacientul nu poate fi supus altor explorări datorită stării critice.

În cazul pacienților cu suspiciune de TEP stabilii hemodinamici, ecocardiografia permite stratificarea riscului.

**Ultrasonografia venoasă periferică** a înlocuit venografiile



**Fig. 8.** Ecocardiografie 2D: secțiune apical 4 camere: dilatare de cavități drepte

**Fig. 9.** Mod M prin planul inelului tricuspidian lateral TAPSE= 11,5 mm, scăzut – indicând disfuncția sistolică VD.

**Fig. 10.** Doppler continuu la nivelul jetului de insuficiență tricuspidiană: velocitate maximă de 3,48 m/s, gradient maxim VD-AD 48 mmHg conform ecuației Bernoulli simplificate.

**Fig. 11.** Examinare în mod M a venei cave inferioare (VCI). În inspir, diametrul VCI se reduce de la 23 mm la doar 18 mm, indicând o presiune crescută în AD (estimată la 20 mmHg).

**Fig. 12.** Doppler pulsat la nivelul valvei pulmonare. Timp de ascensiune al fluxului sistolic pulmonar de 70 msec și incizură mezosistolică prezentă, indicând o presiune medie semnificativ crescută în artera pulmonară.

**Fig. 13.** Doppler continuu la nivelul jetului de insuficiență pulmonară. Gradient proto-diastolic AP-VD de 61 mm Hg, corespunzător unei PAP medii sever crescute (61 mmHg).

**Fig. 14.** Ecocardiografie 2 D secțiune ax scurt la baza vaselor mari modificată: tromb în ramul drept al arterei pulmonare (sägeată).

în diagnosticul trombozei venoase profunde. Ea este utilă în evaluarea pacienților cu suspiciune de TEP când datele clinice de tromboză venoasă profundă sunt absente, în caz de TEP recurrent sau când se are în vedere o intervenție pe axul venos cav.

Singurul criteriu validat de diagnostic al TVP e reprezentat de lipsa compresibilității venei, indicând prezența trombului (criteriile de flux nu sunt suficiente). Evidențierea TVP la un pacient cu suspiciune clinică de TEP permite oprirea demersului diagnostic, tratamentul celor două entități fiind în mare măsură același.

Aproximativ jumătate din pacienții cu TEP nu au evidențe de TVP. Atunci când suspiciunea clinică de TEP este moderată sau înaltă se recomandă continuarea investigațiilor pentru precizarea diagnosticului. Recent tomografia computerizată venoasă cu contrast a fost utilizată pentru evidențierea TVP în asociere cu CT toracic (o singură injectare de contrast) crescând sensibilitatea pentru diagnosticarea TEP de la 83 la 90% și cu o specificitate similară (95%). Puterea predictivă negativă a asocierei nu a fost însă ameliorată semnificativ în timp ce nivelul de iradiere a fost semnificativ mai mare.

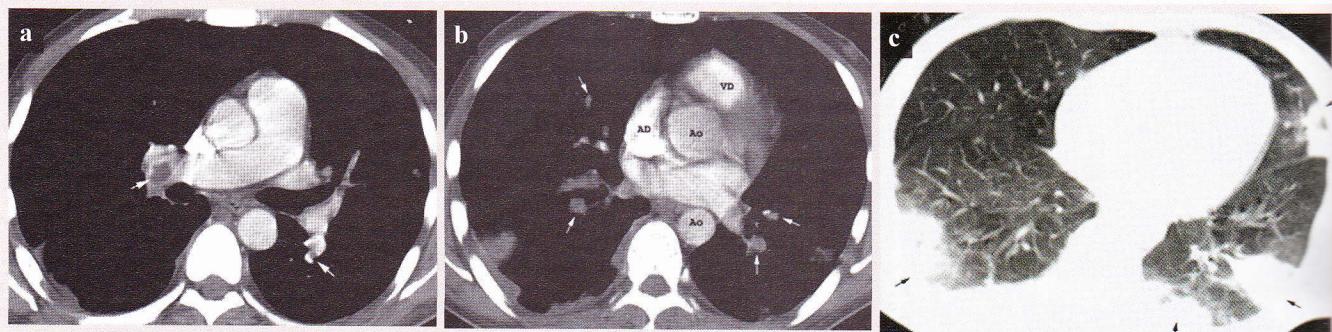
**Scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie** este o explorare diagnostică cu valoare dovedită în diagnosticarea TEP.

În TEP scintigrama de ventilație este normală, în timp ce cea de perfuzie este patologică.

Scintigrama de perfuzie constă în injectarea intravenoasă de macroaggregate de albumină marcate cu Tc-99m care blochează pentru scurt timp arteriolele și capilarele pulmonare, permitând evaluarea scintigrafică a parenchimului pulmonar. În teritoriul de distribuție al arterei cu obstrucție trombotică se va înregistra o zonă „rece”.

Scintigrafia de ventilație utilizează gaze ușor difuzibile (xenon-133 și aerosoli sau microparticule de carbon marcate cu Tc-99) care traversează rapid membrana alveolo-capilară și permit evidențierea zonelor hipoventilate.

Rezultatele scintigramei pulmonare sunt exprimate ca: normal, cu probabilitate joasă, intermedieră sau înaltă pentru TEP. Valoarea predictivă pozitivă a unui mismatch ventilație perfuzie evidențiat scintigrafic este înaltă, permitând inițierea tratamentului anticoagulant la pacientul cu suspiciune clinică de TEP.



**Figura 15.** Tromboembolism pulmonar, în explorarea angio-CT: (a,b) – lacune la nivelul arterelor pulmonare (săgeți); c) în fereastra de parenchim pulmonar se evidențiază multiple infarcte pulmonare (săgeți).

Studii recente arată că utilizarea tehnicii SPECT crește acuratețea diagnostică și reduce frecvența testelor nediagnosticice.

**Tomografia computerizată**倾de să devină explorarea de elecție în investigarea pacienților cu suspiciune clinică de TEP. Ea permite vizualizarea circulației arteriale pulmonare până la nivel subsegmentar. Diagnosticul trombozei endoluminale presupune evidențierea unui defect de umplere parțial sau total într-un lumen arterial. Defectul total se vizualizează ca amputație de ram pulmonar în timp ce defectul parțial se vizualizează ca lacună înconjurate de contrast. Infarctul pulmonar apare sub forma unei opacități de aspect triunghiular cu baza la pleură și vârful spre hil, net conturat (fig. 15c).

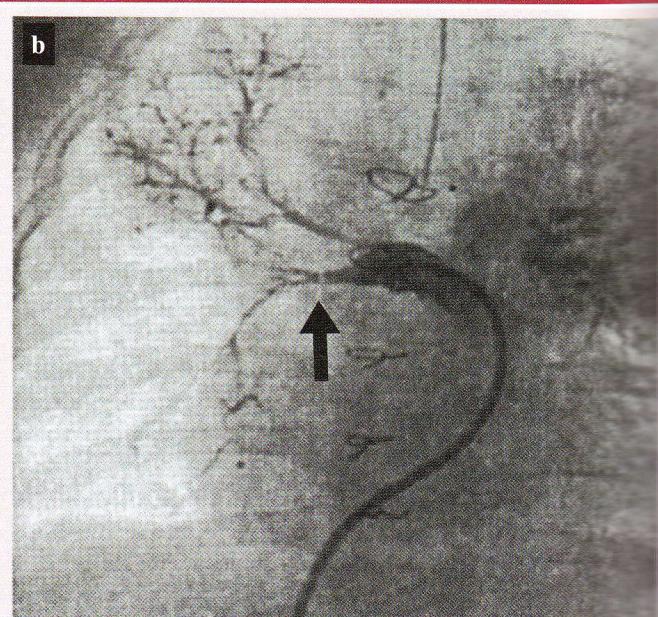
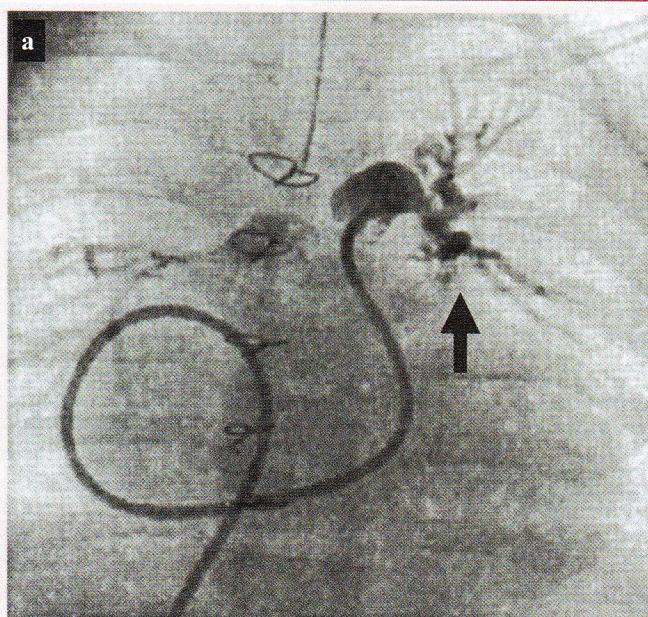
Specificitatea achiziției spirale tip angio CT în diagnosticarea TEP este bună, sensibilitatea depinde însă în mod critic de tehnica utilizată. Astfel, față de echipamentele utilizate inițial, de tip unidetector (sensibilitate de 70%), capabile să detecteze trombi până la nivel segmentar, echipamentele noi "multislice" au o sensibilitate și o specificitate superioare (sensibilitate 83%, specificitate 96%) putând evidenția tromboze arteriale subsegmentare<sup>9</sup>.

În cazul pacienților cu probabilitate clinică joasă sau moderată de TEP un examen CT negativ, efectuat cu un echipament unidetector, trebuie completat cu un examen ultrasonografic venos negativ pentru excluderea TEP în timp ce utilizarea unui echipament de tip multislice nu mai necesită confirmări suplimentare.

Nu este clar în ce măsură un examen CT multislice negativ la un pacient cu probabilitate clinică înaltă de TEP necesită investigații ulterioare.

**Angiografia pulmonară** reprezintă în mod clasic „standardul de aur” în diagnosticul TEP. Criteriile de diagnostic pentru TEP constau în evidențierea directă a trombului fie ca defect de umplere fie ca amputare a unui ram arterial pulmonar (fig. 16). Prin angiografie directă se pot vizualiza trombi cu dimensiuni până la 1–2 mm cu localizare subsegmentară. Semnele indirecte de TEP, nevalidate, constau în vizualizarea unui flux lent, a hipoperfuziei regionale sau a reducerii fluxului venos pulmonar.

Angiografia pulmonară este o procedură invazivă cu un risc de mortalitate de 0,2%, semnificativ mai mare în cazul pacienților instabili hemodinamic sau cu insuficientă respiratorie. Intrucât



**Figura 16.** Angiografie pulmonară, injectări manuale. Embolie pulmonară masivă atât de ram stâng (a) cât și de ram drept (b)(săgeți).

Technicile neinvazive oferă informații similare, angiografia pulmonară este rezervată azi situațiilor în care rezultatele testelor neinvazive sunt echivoce.

Diferitele tehnici de **rezonanță magnetică** permit vizualizarea trombilor atât la nivelul sistemului venos periferic și la nivelul arterelor pulmonare. Utilizarea agenților de contrast crește calitatea imaginii și reduce timpul de examinare. Explorarea prin RM este însă costisitoare și cu disponibilitate redusă, iar datele referitoare la posibila încadrare a acestei investigații în algoritmul de diagnostic al TEP sunt puține. Tehnica poate fi utilă în evaluarea pacienților cu tromboza venoasă izolată cavă sau iliacă sau în explorarea pacienților cu contraindicație pentru agenții de contrast radiologici sau în sarcină.

**Flebografie** este o metodă invazivă de obiectivare a TVP. Riscurile asociate injectării substanței de contrast și iradierii precum și dezvoltarea ultrasonografiei venoase au detronat această investigație de pe poziția de explorare pentru diagnosticul de TVP într-o procedură alternativă ultrasonografie. Ea poate fi utilă în cazul pacienților la care se are în vedere implantarea filtru de cavă.

### Aprecierea severității TEP

Aprecierea severității TEP, direct legată de selectarea studiunii terapeutice optime, s-a făcut mult timp pe baza volumului și distribuției trombilor embolizați intrapulmonar în TEP masiv, submasiv și non-masiv.

Ghidul european de diagnostic și tratament al pacienților cu embolie pulmonară acută recomandă astăzi evaluarea severității TEP în funcție de riscul de deces precoce (la 30 de zile) apreciat pe baza markerilor de risc (tabelul 3).

În prezența șocului sau a hipotensiunii nu mai este necesară confirmarea disfuncției sau injuriei VD pentru a încadra pacientul în clasa de risc înalt de mortalitate precoce prin TEP.

### Algoritmul diagnostic al TEP

Din punct de vedere practic este esențială o primă clasificare a pacienților cu suspiciune clinică de TEP în: pacienți cu risc

Suspiciune de TEP cu risc înalt (șoc, hipotensiune)

#### I. CT spiral dacă explorarea este rapid disponibilă și starea pacientului nu este critică

- Pozitiv pentru TEP: tromboliză/embolectomie
- Negativ pentru TEP: se caută alte cauze

#### II. Ecocardiografie dacă CT spiral nu este disponibil sau starea pacientului este critică:

- Semne de suprasolicitarea de VD prezente:**
  - Tromboliză/embolectomie în condițiile în care nu sunt disponibile alte teste (ecografie transesofagiană, Doppler vascular) sau starea pacientului continuă să fie critică
  - CT spiral dacă între timp starea pacientului s-a stabilizat și explorarea se poate efectua. Rezultatul CT va dicta decizia terapeutică (vezi I).
- Semne de suprasolicitarea de VD absente:** se caută alte cauze

Figura 17. Algoritmul diagnostic/terapie în cazul pacienților cu suspiciune clinică de TEP cu risc înalt (modificat după [9]).

înalt și pacienți cu risc moderat/scăzut, managementul celor două categorii fiind diferit.

**Pacienții cu risc înalt** sunt pacienții instabili hemodinamic, care se prezintă cu hipotensiune severă (< 90 mmHg) sau șoc cardiogen, în absența tulburărilor de ritm, a hipovolemiei sau sepsis-ului care să explice deteriorarea hemodinamica. În acest context evaluarea inițială prin CT este preferabilă ecocardiografiei doar dacă starea pacientului nu este critică și dacă explorarea este disponibilă imediat. În caz contrar investigația de primă alegere este ecocardiografia. Demonstrarea hipertensiunii pulmonare și a disfuncției de VD prin ecocardiografie la pacienți a căror stare clinică nu permite efectuarea altor investigații (ecografie transesofagiană sau CT spiral) este suficientă pentru întarea trombolizei sau efectuarea embolectomiei (fig. 17). Angiografia pulmonară trebuie evitată la această categorie de pacienți datorită riscului crescut de mortalitate și a creșterii riscului de sângeare în cazul efectuării trombolizei.

**Pacienții cu risc moderat/scăzut** vor fi evaluați din perspectiva probabilității pretest de TEP (fig. 18) și prin determinarea valorii

Tabelul 3. Stratificarea riscului în TEP pe baza markerilor de risc (modificat după [9])

Risc de mortalitate precoce	Clinici	Markeri de risc		Implicații terapeutice potențiale
		Disfuncția de VD	Injurie miocardică	
Risc înalt >15%	+ -Hipotensiune -Șoc	(+) <sup>a</sup> -Dilatare, hipokinezie sau semne de suprasarcină de presiune la ecocardiografie -Dilatare VD pe CT spiral -Creșterea BNP sau NT-proBNP -Creșterea presiunilor la nivelul cordului drept măsurate prin cateterism	(+) <sup>a</sup> -Troponina T sau -Troponina I pozitive	Tromboliză sau embolectomie
Intermediar 3-15%	-	+ +	+	Internare
Scăzut <1%	-	-	-	Externare rapidă/ tratament ambulator

<sup>a</sup> În prezența șocului sau a hipotensiunii nu mai este necesară confirmarea disfuncției sau injuriei VD pentru a încadra pacientul în clasa de risc înalt de mortalitate precoce prin TEP.

### Evaluarea probabilității clinice de TEP



#### Probabilitate joasă/intermediară sau TEP improbabil:

D dimeri

- **Pozitivi:** CT multidetector. Rezultatul va dicta decizia terapeutică (pozitiv: anticoagulare; negativ: se caută alte cauze)
- **Negativi:** se caută alte cauze

**Figura 18** Algoritmul diagnostic în cazul pacienților cu suspiciune clinică de TEP cu risc moderat/scăzut (modificat după [9]).

<sup>a</sup> Utilizarea unei tehnici de înaltă sensibilitate permite excluderea TEP la pacienții cu probabilitate clinică joasă sau moderată. Utilizarea tehnicielor cu sensibilitate moderată permite excluderea TEP doar la pacienții cu probabilitate clinică joasă.

<sup>b</sup> CT se consideră pozitiv pentru TEP dacă cel mai proximal tromb este cel puțin segmentar. Un rezultat negativ la CT unidetector corelat cu TVP absentă la examinarea Doppler vascular permite excluderea TEP.

D-dimerilor serici. În cazul pacienților cu probabilitate pre-test moderată/joasă și cu D-dimeri negativi se poate exclude diagnosticul de TEP și nu este necesară inițierea medicației anticoagulante. Valori crescute ale D-dimerilor serici la pacienti cu probabilitate pre-test moderată sau scăzută sau o probabilitate pre-test înaltă impun investigații suplimentare indiferent de valoarea D-dimerilor serici.

In cazul pacienților cu suspiciune clinică de TVP pasul următor îl constituie efectuarea ultrasonografiei venoase. Dacă medicul care efectuează ecografia Doppler venoasă realizează un examen complet pe baza căruia constată permeabilitatea sistemului venos profund la nivelul ambelor membre inferioare pacientul nu necesita investigații suplimentare și nici tratament. Dacă examinarea se limitează la segmentele venoase proximale, pacientul trebuie reevaluat la 1 săptămână.

Pacienții stabili hemodinamic cu probabilitate clinic pre-test moderată sau joasă de TEP necesită evaluare prin CT spiral. Dacă se folosește CT spiral multislice, un rezultat negativ nu impune continuarea investigațiilor. Utilizarea unui CT unidetector impune asocierea cu o ultrasonografie venoasă periferică negativă pentru excluderea TEP. Dacă pacientul prezintă riscul deteriorării funcției renale la administrarea de contrast iv, ultrasonografia venoasă va deveni explorarea de primă alegere. Dacă aceasta este negativă se poate continua explorarea prin scintigrafia de perfuzie-ventilație. Un rezultat de probabilitate intermediară combinat cu o ultrasonografie venoasă negativă permite excluderea TEP. Dacă probabilitatea pre-test e înaltă sunt necesare investigații suplimentare.

**Diagnosticul diferențial.** Diagnosticul diferențial al TEP se face cu numeroase afecțiuni acute: pulmonare (pneumopatie acută, pneumotorax, obstrucție bronșică acută, atelectazie, astm bronșic sever, pleurezie sau pleuropericardită), insuficiență cardiacă dreaptă acută (infarct miocardic acut, miocardită, tamponadă cardiacă, cord pulmonar cronic decompensat), șoc cardiogen (infarct miocardic acut, septicemie, disecție acută de aortă),

Debutul brusc al tabloului clinic la un pacient cu TVP actuală, în antecedente sau cu sindrom posttrombotic sau cu factori predispozanți pentru TVP facilitează diagnosticul diferențial al TEP.

## TRATAMENT

Tratamentul TEP include:

- Controlul progresiei trombozei în faza acută
- Controlul recurențelor pe termen intermediar și lung

## TRATAMENTUL FAZEI ACUTE

### Tratamentul nefarmacologic

In mod tradițional repausul la pat reprezintă o modalitate terapeutică în TEP. Date recente sugerează însă că repausul nu reduce riscul de deces și că mobilizarea relativ rapidă cu compresie gradată este o abordare care se asociază cu ameliorare simptomatică în cazul pacienților cu TEP.

**Medicația anticoagulantă** reprezintă principala modalitate terapeutică la peste 90% din pacienții cu TVP și TEP. Măsuri terapeutice speciale sunt necesare la pacienții cu contraindicație pentru acest tip de medicație, la pacienții cu instabilitate hemodinamică și în cazul decompensării circulației membrului inferior.

O anticoagulare rapidă se poate obține prin administrarea de heparină nefracționată intravenos, heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) administrate subcutanat sau fondaparinux subcutanat. S-a demonstrat că în cazul pacienților care nu prezintă markeri clinici de risc înalt administrarea heparinelor fracționate în doze fixe este cel puțin la fel de sigură și eficientă ca administrarea intravenoasă de heparină nefracționată în doze ajustate după timpul de tromboplastină parțial activată (APTT). Regimurile de HGMM în administrare subcutanată aprobată pentru tratament în TEP sunt: enoxaparină 1 mg/kg la 12 ore; tinzaparin 175 mg/kg o dată pe zi sau, la pacienții cu cancer dalteparin 200 mg/kg o dată pe zi.

Pacienții cu insuficiență renală (*clearance* la creatinină sub 30 ml/min) sau cu alergie la HGMM vor primi heparină nefracționată. In cazul administrației heparinei nefracționate este necesară monitorizarea hemogramei, dat fiind riscul de trombocitopenie indusă de heparină.

Fondaparinux este un pentazaharid sintetic a cărui eficiență în tratamentul TVP și TEP a fost recent demonstrată. Preparatul și-a dovedit non-inferioritatea în raport cu HGMM la pacienții cu TVP și prin comparație cu heparina nefracționată la pacienții cu TEP. Doza zilnică recomandată este de 7,5 mg subcutanat o dată pe zi (5 mg pentru pacienții sub 50 kg și 10 mg pentru cei peste 100 kg). Preparatul nu induce trombocitopenie și nu reacționează încrucisat cu HGMM în producerea alergiilor cutanate.

Tratamentul cu heparine administrate parenteral este de obicei urmat de administrarea de antivitamine K per os. Suprapunerile celor două tipuri de anticoagulante se va face pe o perioadă de 5–7 zile, până la atingerea unui INR terapeutic (între 2 și 3).

Tratamentul anticoagulant trebuie început la pacienții cu TEP confirmat și la cei cu probabilitate înaltă sau intermediară chiar dacă investigațiile sunt în curs.

**Tromboliza sistemică** permite reducerea masei trombotice mai rapid și mai eficient decât medicația anticoagulantă administrată izolat cu prețul unor complicații hemoragice mai frecvente.

Reducerea severității obstrucției trombotice a patului arterial pulmonar permite redresarea funcțională a VD. Aceste beneficii sunt evidente în cazul pacienților cu instabilitate hemodinamică (disfuncție severă de VD, hipotensiune și soc) deci la pacienții cu risc înalt. Se preferă administrarea de rtPA, 100 mg intravenos în decurs de 2 ore sau 06 mg/kg în 15 minute (doză maximă de 50 mg<sup>9</sup>). Alternativ se pot administra urokinaza și streptokinaza.

Nu se recomandă tromboliza pacienților cu risc scăzut; administrarea tromboliticului pacientului cu risc intermediar este în discuție. Ecocardiografia, dozarea troponinelor cardiace și a BNP ar putea identifica un grup de pacienți cu risc intermediar care ar putea beneficia de tromboliză.

**Embolectomia sau fragmentarea percutană a trombului** ar putea contribui la recuperarea funcțională a VD la pacienții cu risc înalt și contraindicații pentru tromboliza, la care tromboliza a eșuat sau atunci când chirurgia nu este disponibilă.

**Embolectomia pulmonară chirurgicală** reprezintă, conform celui mai recent ghid european de management al pacienților cu TEP, o alternativă terapeutică în cazul pacienților cu risc înalt care prezintă contraindicație absolută pentru tromboliza sistemică sau la care tromboliza a eșuat. Extragerea trombilor se face de preferință pe cord bătând, în condiții de normotermie, prin sectionarea trunchiului arterei pulmonare și a arterei pulmonare drepte sub control vizual direct. Evitarea instrumentării „în orb” a arterei pulmonare fragile este extrem de importantă, permisând evitarea leziunilor traumatice și a hemoragiilor letale. Plasarea perioperatorie de rutină a unui filtru cav rămâne un aspect controversat.

Pacienții care se prezintă cu un episod de TEP în contextul unui lung istoric de dispnee și hipertensiune pulmonară severă, prezintă probabil HTP cronică tromboembolică. Acești pacienți nu sunt candidați la embolectomie, ei necesitând o endarterectomie pulmonară specifică, efectuată doar în centre specializate.

**Filtrele de venă cavă** (vezi și Capitolul 31) au fost intens utilizate în trecut, cu un declin abrupt în ultimii 10 ani. Scopul implantării lor era reducerea riscului de TEP recurrent având ca sursă TVP. Dacă pe termen scurt aceste dispozitive reduc frecvența episoadelor de TEP fără a reduce mortalitatea, pe termen lung ele favorizează recurența episoadelor de TVP. În prezent singura indicație a filtrorelor de cavă o constituie riscu crescut de TEP recurrent la pacienții cu contraindicație absolută pentru tratamentul anticoagulant (IIb B<sup>9</sup>).

Indicațiile de tratament al TEP în fază acută, conform ghidului european de management al pacienților cu TEP, sunt sumarizate în tabelele 4 și 5.

## TRATAMENTUL DE ÎNTREȚINERE

Tratamentul de întreținere presupune continuarea medicației anticoagulante orale cu durată variabilă în funcție de localizarea trombozei și de caracterul permanent sau tranzitor al factorilor predispozanti.

Indicațiile de tratament pe termen lung care se regăsesc în ghidul european de management al pacienților cu TEP sunt

**Tabelul 4.** Recomandări de tratament în TEP acut cu risc înalt (conform [9])

Recomandare	Clasa	Nivel
Inițierea cât mai precoce a anticoagularii cu heparină nefracționată	I	A
Corectarea hipotensiunii sistemice în scopul prevenirii disfuncției progresive de VD și a decesului	I	C
Medicația vasopresoare este recomandată pacienților cu hipotensiune	I	C
Oxigenoterapia ar trebui administrată pacienților cu hipoxemie	I	C
Tratamentul trombolitic ar trebui administrat pacienților cu TEP acut care prezintă soc cardiogen și/sau hipotensiune arterială persistentă	I	A
Embolectomia pulmonară chirurgicală se recomandă ca alternativă terapeutică pacienților cu TEP cu risc înalt care prezintă contraindicație absolută pentru tromboliză sistemică sau la care tromboliza a eșuat.	I	C
Dobutamina și Dopamina pot fi administrate pacienților cu TEP și debit cardiac scăzut și tensiune arterială sistemică normală	IIa	B
Embolectomia pe cateter sau fragmentarea trombilor pulmonari localizați proximal poate fi considerată o alternativă la tratamentul chirurgical în cazul pacienților cu TEP cu risc înalt care prezintă contraindicație absolută pentru tromboliză sistemică sau la care tromboliza a eșuat.	IIb	C
Încărcarea agresivă cu fluide nu este recomandată	III	B

rezentate în tabelul 6.

Tratamentul specific hipertensiunii arteriale pulmonare ar putea fi util în cazul pacienților cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică care:

- nu au indicație de tratament chirurgical;

**Tabelul 5.** Recomandări de tratament în TEP acut cu risc scăzut/mediu (conform [9])

Recomandare	Clasa	Nivel
Inițierea cât mai precoce a anticoagularii la pacienții cu probabilitate clinică înaltă sau intermedieră de TEP chiar înaintea confirmării diagnosticului	I	C
Anticoagularea cu heparine fracționate sau fondaparinux este recomandată majorității pacienților cu risc scăzut/mediu	I	A
În cazul pacienților cu risc crescut de săngerare sau a celor cu disfuncție renală severă este recomandată anticoagularea cu heparină nefracționată cu un APTT între 1,5–2 ori mai mare decât valoarea normală	I	C
Oxigenoterapia ar trebui administrată pacienților cu hipoxemie	I	C
Anticoagularea cu heparină fracționată/nefracționată sau fondaparinux trebuie continuată cel puțin 5 zile și va fi înlocuită cu antivitamine K doar după atingerea unui INR terapeutic pentru cel puțin 2 zile consecutive	I	C
Nu se recomandă utilizarea de rutină a tratamentului trombolitic în cazul pacienților fără markeri clinici de risc înalt dar poate fi utilizată în cazul anumitor pacienți cu risc intermediar	IIb	B
Tratamentul trombolitic nu trebuie administrat pacienților cu risc scăzut	III	B

**Tabelul 6.** Recomandari de tratament pe termen lung in TEP (conform [9])

Recomandare	Clasa	Nivel
În cazul pacienților cu TEP secundar unui factor de risc tranzitor tratamentul cu antivitamine K se recomandă pentru 3 luni	I	A
În cazul pacienților cu TEP neprovocat tratamentul cu antivitamine K se recomandă pentru cel puțin 3 luni	I	A
În cazul pacienților cu un prim episod de TEP neprovocat și risc scăzut de săngerare, la care se obține o anticoagulare stabilă, tratamentul cu antivitamine K se recomandă pe termen lung	IIb	B
În cazul pacienților cu un al doilea episod de TEP neprovocat se recomanda anticoagulare pe termen lung	I	A
La pacienții care primesc anticoagulare pe termen lung, raportul risc/beneficiu de continuare a tratamentului trebuie reevaluat periodic	I	C
În cazul pacienților cu TEP și neoplazie, tratamentul cu HGMM trebuie urmat 3-6 luni după care tratamentul cu antivitamine K sau HGMM trebuie continuat indefinit sau până la vindecarea neoplaziei	IIa I	B C
La pacienții cu TEP doza de antivitamină K trebuie ajustată pentru menținerea unui INR de 2,5 (între 2 și 3) indiferent de durata tratamentului	I	A

- au indicație de tratament chirurgical și ar putea beneficia de tratament în scopul ameliorării hemodinamice preoperatorii;
- prezintă hipertensiune pulmonară reziduală sau recurentă după endarterectomie pulmonară chirurgicală.

Au fost investigate pe cazuri izolate sau serii scurte de cazuri

efectele analogilor de prostaciclină, a blocanților receptorilor ai endotelinei și inhibitorilor de PDE-5, dar datele sunt limitate.

Singurul trial clinic randomizat, placebo-controlat care a evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului medical la pacienții cu hipertensiune pulmonară cronică trombembolică rămâne trialul BENEFIT<sup>30</sup> care a studiat efectele administrării de bosentan pe o perioadă de 16 săptămâni pacienților inoperabili. A fost demonstrată o reducere semnificativă a rezistențelor vasculare pulmonare în grupul tratat cu bosentan, fără a se obiectiva însă și beneficii clinice (indicație de clasă IIb). Până în acest moment nu există nici un tratament medical aprobat în Europa pentru acest tip de hipertensiune pulmonară.

Transplantul pulmonar bilateral poate reprezenta o opțiune în cazul pacienților care nu beneficiază de endarterectomie.

## EVOLUȚIE

Majoritatea pacienților cu TEP acut care primesc tratament anticoagulant adecvat supraviețuiesc, rata mortalității la 3 luni fiind de 15–18%. Pacienții care prezintă soc la debut prezintă o rată a mortalității de 3–7 ori mai mare. Majoritatea deceselor la pacienții care se prezintă cu soc se produc în prima oră de la prezentare. Potențialele complicații pe termen lung ale TEP acut sunt recurența, rezoluția incompletă, hipertensiunea pulmonară cronică trombembolică (0,1–1% din pacienți) și sindromul posttrombotic.

## BIBLIOGRAFIE

- Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. Am J Cardiol 2005;95:1525–1526.
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975;17:259–270.
- Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population - the city of Malmö, Sweden. APMIS 1998;106:378–384.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000;83:657–660.
- Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA 1994;271:223–225.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002;122:1440–1456.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:I22–I30.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999;353:1386–1389.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008;29:2276–315.
- Gherasim L, Ilieșiu A. Tromboembolismul pulmonar în: Leonida Gherasim. Medicina Internă - Bolile cardiovasculare și metabolice, Vol.II, Partea II, Editura Medicală, București 2004, p10325-1327
- Herlea V. Aspecte morfopatologice în hipertensiunea pulmonară în: Carmen Ginghină. Hipertensiunea pulmonară în practica de cardiologie, Editura Academiei Române, București 2006, p 66.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2001;345:1465–72.
- Lang IM. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension —Not So Rare after All. N Engl J Med 2004; 350:2236-2238
- Schellong SM, Bounameaux H, Büller H. Venous Thromboembolism in: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Second Edition, Oxford University Press, 2009, p 1339.
- Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism in Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed.
- The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). JAMA 1990;263:2753–2759.
- Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. Lancet 2002;360:1914–1920.