

Cursul XV

TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR .

Rezumat. Epidemiologie. Etiologie. Fiziopatologie. Diagnostic clinic. Metode de diagnostic non-imagistic. Metode de diagnostic imagistic non-invazive. Metode de diagnostic invazive. Tratament. Profilaxie. Bibliografie.

Dr. Olimpia NICOLAESCU

doctor în medicină

medic primar pneumolog

medic specialist hematologie clinică

șef de secție, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” (București)

REZUMAT. Tromboembolismul pulmonar (TEP) este o boală frecventă și potențial fatală. Reprezintă a doua cauză de moarte subită după cea de origine cardiacă. TEP se caracterizează prin: frecvență mare, gravitate legată de migrația masivă a trombilor, recidive frecvente, afectarea funcției ventriculului drept, precum și un extrem polimorfism simptomatic, responsabil de un mare număr de erori de diagnostic, atât în plus, cât și în minus. Caracteristica cea mai importantă semiologică a TEP este inconstanța și absența specificității tabloului clinic astfel încât, indiferent de prezentarea clinică, uneori alarmantă, alteori frustă, trebuie evocat diagnosticul de TEP atunci când contextul este favorizant. În ciuda îmbunătățirii și standardizării mijloacelor de diagnostic, frecvent precizarea acestuia este tardivă, fapt ce scade șansele de supraviețuire ale bolnavilor. Mortalitatea și morbiditatea se vor reduce numai prin răspândirea măsurilor profilactice în rândul populației cu risc și printr-o înaltă suspiciune clinică vizavi de o boală cu o simptomatologie cu totul nespecifică, astfel încât fiecare medic, indiferent de specialitate, trebuie să cunoască și să analizeze factorii de risc pentru TVP, și implicit pentru TEP.

EPIDEMIOLOGIE

Incidența TEP diferă substanțial de la țară la țară, această variație fiind legată mai degrabă de acuratețea diagnosticului decât de incidența reală. În SUA spre exemplu, se estimează un caz la 1000 de persoane anual și a crescut pe măsură ce tehnicile CT s-au perfecționat și a avut acces la ele o mai mare parte din populație. TEP este prezent la 60-80% dintre pacienții cu TVP, chiar dacă mai mult de jumătate dintre aceștia sunt asimptomatici respirator. TEP este a treia cauză de deces la bolnavii spitalizați, cu mai mult de 650000 de decese raportate anual. Autopsiile efectuate la bolnavii decedați în spital au arătat însă cifre și mai mari, 60% dintre ei prezentau TEP, nedecelat în 70% din cazuri în cursul vieții.

Până la 55 de ani incidența TVP este mai mare la femei, peste această vârstă este mai mare la bărbați. Mortalitatea prin TEP este însă mai mare cu 20-30% la bărbați decât la femei. Incidența TEP crește cu vârsta, fiind rară în practica pediatrică.

ETIOLOGIE

Trei cauze principale predispun bolnavul la formarea trombilor. Acestea formează așa numita triadă a lui Virchow: lezarea endoteliului venos, staza sanguină și hipercoagulabilitatea. Cauzele tromboembolismului sunt multiple și nu întotdeauna decelabile (Tabelul 26). Cele mai frecvente cauze descrise în literatură sunt: staza venoasă, hipercoagularea, imobilizarea, chirurgia și traumatismele, sarcina, contraceptivele orale și estrogenii de substituție, bolile maligne, factorii ereditari, diferite afecțiuni medicale acute și infecția HIV. Indivizii cu HIV au un risc de a dezvolta TEP și TVP cu 40% mai mare decât populația neinfectată.

Staza venoasă conduce la creșterea numărului de plachete și trombină. Creșterea vâscozității sanguine se poate datora policitemiei și deshidratării, imobilizării, creșterii presiunii venoase în insuficiența cardiacă, sau compresiunii unei vene de către o tumoră.

Hipercoagulabilitatea poate fi congenitală sau câștigată. Factorul V Leiden ce provoacă rezistență la proteina C activată este cel mai frecvent factor de risc congenital și este prezent la 5% din populație, chiar dacă nu se manifestă întotdeauna clinic. Alți factori de risc ereditari mai sunt: deficiențe la nivelul antitrombinei III, proteinei C și proteinei S, anomalii la nivelul plasminogenului și fibrinogenului, rezistența la proteina C activată. Balanța între coagulare și anticoagulare poate fi alterată și în unele boli, la obezi, la pacienții traumatizați sau care au suferit intervenții chirurgicale.

Tabelul 26. Factori de risc pentru TEP și TVP

Factori de risc majori (risc relativ > 10%)	Factori de risc moderăți (risc relativ 2-9%)	Factori de risc reduși (risc relativ < 2%)
Fracturi (membre inf., șold) Proteză de șold sau de genunchi Chirurgie generală majoră Traumatisme majore Leziuni la nivelul măduvei spinării	Chirurgia artroscopică a genunchiului Cateter venos central Chimioterapie Afecțiuni cardiace cronice Insuficiența respiratorie Contraceptive orale Terapia de substituție hormonală la menopauză Boli maligne Sarcină/postpartum Antecedente de TVP Trombofilia Accidentele vasculare cerebrale cu paralizie	Imobilizare la pat > 3 zile Călătoria aeriană de lungă durată Vârsta avansată Chirurgia laparoscopică (ex. colecistectomie) Obezitatea Sarcină/antepartum Vene varicoase

Imobilizarea conduce la stază venoasă, acumularea de fibrină și de factori de coagulare, având drept consecință formarea trombilor. Imobilizarea după intervenții chirurgicale reprezintă cel mai frecvent factor de risc pentru TEP după majoritatea autorilor.

Chirurgia și traumatismele predispun bolnavii la TVP prin imobilizare și stază venoasă. 15% dintre decesele post-operatorii se datorează TEP. Cea mai înaltă rată a TEP se întâlnește în fracturile de femur și de tibia, urmate de cele pelviene și de coloană. Arsurile întinse și severe se asociază și ele cu un risc înalt de TVP și de TEP.

După diferiți autori, incidența TEP **în sarcină** este 1 caz/200 de nașteri – 1 caz/1400 de nașteri. Cazurile fatale sunt însă rare, cu 1-2 cazuri la 100000 nașteri. TEP este o complicație relativ rară antepartum, crește însă de peste 10 ori în postpartum și la femeile care nasc cu intervenție cezariană.

Contraceptivele orale cresc incidența TVP la femeia tânără și sănătoasă. Riscul este proporțional cu conținutul în estrogeni și este deasemeni crescut în postmenopauză la femeile care primesc terapie de substituție. Riscul relativ este de 3 ori mai mare față de femeile care nu primesc acest tip de terapie.

Bolile maligne s-au identificat la 17% dintre pacienții cu TVP. Neoplasmele care se asociază cel mai frecvent cu TEP sunt: carcinomul pancreatic, pulmonar, de tract genito-urinar, colon, stomac și sân. TEP este prezent și în leucemii și limfoame.

Afecțiunile medicale care se asociază mai frecvent cu TEP sunt: boala Behçet, insuficiența cardiacă, infarctul miocardic, policitemia, lupusul eritematos sistemic, colita ulcerativă.

FIZIOPATOLOGIE

Embolizare. Când trombii venoși sunt dislocați de la locul lor de formare, ei embolizează circulația pulmonară arterială sau, paradoxal, circulația arterială sistemică în cazul existenței unui foramen ovale patent sau a unui defect septal atrial.

Originea trombilor este reprezentată în 90% din cazuri de trombozele venoase ale membrelor inferioare. Tromboza membrelor superioare (trombozele de cateter – catetere venoase centrale permanente pentru alimentație și chimioterapie, inserarea de pacemaker și defibrilatoare cardiace interne, trombozele dintr-o fistulă arterio-venoasă la un bolnav hemodializat, etc.) prezintă un risc mai redus pentru TEP, în creștere însă datorită utilizării tot mai largi a manevrelor terapeutice enunțate.

Alte surse emboligene sunt: venele cave, venele profunde ale gâtului, cordul drept, tromboza primară a arterei pulmonare (este rară, dar mai frecventă la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă, HTP importantă și de durată, CPC cu poliglobulie, boli maligne cu infiltrație tumorală a peretelui arterial).

Fiziologie. TEP are efecte respiratorii și hemodinamice.

Consecințele respiratorii sunt: 1) producerea unui spațiu mort alveolar; 2) reducerea de volum a porțiunii de plămân embolizat, fapt care conduce la modificarea raporturilor V/Q, descreșterea complianței pulmonare și creșterea rezistenței la flux; 3) hipoxemie, generată de perturbarea raportului V/Q, șuntul dreapta-stânga și scăderea suprafeței de schimb gazos.

Consecințele hemodinamice sunt reprezentate de: 1) reducerea suprafeței de secțiune a patului vascular pulmonar care conduce la creșterea rezistenței vasculare pulmonare și creșterea presiunii în artera pulmonară; 2) HTP acută, datorată obstrucției mecanice a vaselor mari embolizate și vasoconstricției reflexe indusă de agenți neurohumorali (serotonina, bradikina și alte fibrinopeptide vasoactive); 3) supraîncărcarea acută prin presiune a ventriculului drept, urmarea directă a HTP acute, ce conduce la creșterea volumului și presiunii telediastolice în ventriculul drept, scăderea debitului cardiac și insuficiența cardiacă dreaptă. *Insuficiența cardiacă dreaptă acută reprezintă principala cauză de deces pentru bolnavii cu TEP.*

Scăderea debitului cardiac este generatoare de hipotensiune arterială și șoc cardiogen. Una dintre consecințele hipotensiunii este și ischemia miocardică difuză prin reducerea perfuziei coronariene.

DIAGNOSTIC CLINIC

Sindroame clinice. *Dispneea cu tahipnee este simptomul cel mai frecvent în TEP, într-o asemenea măsură încât absența sa pune la îndoială diagnosticul.*

TEP masiv (cord pulmonar acut embolic) se produce când peste 50% din patul pulmonar vascular este obstruat și se manifestă prin dispnee severă și persistentă, cianoză, durere. Dispneea cu tahipnee poate să dureze ore sau zile, cu o frecvență ce poate depăși 30/min; poate exista o discrepanță între severitatea ei și examenul obiectiv normal. Durerea este violentă, frecvent retrosternală, cu senzație de compresie sau constricție, cu durată variabilă de la minute la ore, absența iradierilor (diagnostic diferențial cu infarctul miocardic acut). Semnele de mare gravitate sunt sincopa, hipotensiunea, șocul. TEP-ul masiv poate fi la originea morții subite.

Obstrucția trombotică a arterelor segmentare/subsegmentare (reducere a patului vascular < 30%), la pacienții fără o afectare cardio-pulmonară preexistentă conduce la **TEP moderat**. Această formă de TEP nu se însoțește de regulă de modificări hemodinamice semnificative și nici de hipoxemie, dar riscul de recurențe, potențial fatale, este crescut în absența unui tratament anticoagulant eficient.

TEP mic, localizat distal în vecinătatea pleurei (infarct pulmonar) se exprimă prin junghi pleuritic, tuse, hemoptizie. Debutul este brusc și junghiul se agravează cu inspirația, inițial este localizat dar se poate extinde și poate iradia în umăr sau în regiunea abdominală inferioară, are durată variabilă de la câteva ore la câteva zile. Tusea este uscată, fără nimic specific. Hemoptizia este de regulă mică, repetitivă, cu sânge roșu care după câteva zile devine brun-negricios. În TEP mic sunt normale atât funcțiile cordului drept cât și presiunea arterială sistemică. Prognosticul este bun cu terapie anticoagulantă.

La bolnavii tineri, anterior sănătoși, cu excepția anxietății, starea generală se menține bună, chiar și în caz de TEP extins. Semne considerate „clasice”, cum ar fi tahicardia, hipotermia, distensia venelor gâtului, accentuarea zgomotului II la nivelul pulmonare, pot lipsi. La pacienții vârstnici care se plâng de un vag disconfort toracic, confuzia cu ischemia coronariană acută, mai frecventă, poate întârzia diagnosticul.

Embolismul pulmonar non-trombotic are ca etiologii posibile: embolia grăsoasă după traumatisme directe și fracturi ale oaselor lungi, embolisme tumorale sau gazoase, material septic. Utilizatorii de droguri i.v. își pot injecta singuri diverse substanțe cum ar fi păr, talc sau bumbac. Embolismul cu fragmente osoase sau material de sutură poate să apară după proteza totală de șold sau de genunchi.

Embolismul cu lichid amniotic se produce atunci când membranele fetale se rup sau se scurg pe marginile placentei.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial este extins și dificil deoarece semnele și simptomele sunt nespecifice. TEP este considerat „marea mască” pentru o serie de alte afecțiuni (Tabelul 27).

Tabelul 27. Diagnosticul diferențial al TEP

Afecțiuni pulmonare <ul style="list-style-type: none">- pneumonie, bronhopneumonie, abces pulmonar- atelectazie- edem pulmonar acut- astm bronșic, exacerbări ale BPOC- hipertensiune pulmonară primară- pleurezie masivă- fracturi costale, pneumotorax- costocondrite, „dureri musculoscheletice”	<ul style="list-style-type: none">- insuficiența cardiacă congestivă- cord pulmonar cronic decompensat la bolnavii cu BPOC- miocardită, pericardită- embolie pulmonară non-trombotică
Insuficiența cardiacă dreaptă acută <ul style="list-style-type: none">- tamponadă cardiacă acută- infarct miocardic acut, angina instabilă	Colaps cardio-vascular <ul style="list-style-type: none">- septicemie cu germeni gram-negativi- anevrism disecant de aortă- hemoragie masivă- + afecțiuni citate mai sus: infarct miocardic acut, tamponadă cardiacă acută, pneumotorax spontan- anxietate

În plus, unii bolnavi pot prezenta comorbidități cum ar fi pneumonia sau insuficiența cardiacă, făcând și mai dificil diagnosticul diferențial. Dacă ameliorarea clinică nu survine în ciuda unui tratament corect bine condus, va fi luată în considerație posibilă coexistența a unui TEP.

METODE DE DIAGNOSTIC NON-IMAGISTICE

Sunt mai sigure, mai ieftine, dar mai puțin specifice decât modalitățile imagistice de diagnostic.

Teste hematologice. Nivelul crescut al **dimerului D plasmatic** > 500 ng/ml (determinat prin metoda latex-aglutinării calitative și metoda ELISA) întâlnit în mai mult de 90% din cazuri, reflectă dezintegrarea plasminică a fibrinei și indică tromboliza endogenă, chiar dacă ineficientă clinic. Deși are o înaltă valoare predictivă și poate fi folosit pentru a exclude diagnosticul de TEP, nivelul D-dimerului nu este specific. Valori crescute se mai pot întâlni la bolnavii cu infarct miocardic, pneumonie, septicemie, cancer, status postoperator, al doilea și al treilea trimestru al sarcinii. *Un test negativ exclude însă TEP la bolnavii cu probabilitate clinică redusă sau intermediară.*

Determinarea gazelor sanguine. TEP se asociază în general cu hipoxemie și normo- sau hipocapnie, deși o parte dintre pacienți au o valoare normală a presiunii parțiale a oxigenului din sânge. La bolnavii fără antecedente cardio-vasculare, nivelul hipoxemiei corelează direct cu severitatea obstrucției embolice vasculare.

Electrocardiograma. Are sensibilitate și specificitate scăzute pentru diagnostic, fiind utilă doar pentru aprecierea severității afectării hemodinamice. Modificările clasice includ semnele suprasolicitării de presiune a ventriculului drept: axa QRS deviată la dreapta, bloc de ramură dreaptă tranzitoriu complet sau incomplet, inversiunea undei T în derivațiile V1-V3 și P pulmonar.

Biomarkeri cardiologici. Troponina serică poate fi utilă în stratificarea riscului pacienților cu TEP acut. Astfel, valori $> 0,1$ ng/ml indică un risc crescut de complicații severe pe termen scurt, în timp ce valori normale la internare indică un prognostic bun. Suprasolicitarea ventriculului drept și gradul de compromitere hemodinamică este relevantă prin creșterea peptidului natriuretic de tip B (BNP) sau a fragmentului său N terminal (NT-proBNP). Creșterea acestor markeri prevestește apariția complicațiilor majore și creșterea mortalității.

METODE DE DIAGNOSTIC IMAGISTIC NON-INVAZIVE

Radiografia pulmonară. O imagine radiologică normală sau aproape normală sugerează TEP la bolnavii dispneici. Imaginile patologice bine caracterizate includ: hipovascularizația focală - întreruperi bruște ale vaselor juxtahilare, cu zone hipovasculare în aval, ocazional amputația hilului (semnul Westermark), densitate orizontală în bandă deasupra diafragmului, traducând micro-atelectazii (semnul Hampton), creșterea diametrului arterei pulmonare drepte descendente (semnul Palla) și poziție înaltă și diminuarea excursiilor diafragmului (semnul Fleischer). În TEP însoțit de cord pulmonar acut se mai pot întâlni: dilatarea cavitațiilor cardiace drepte, dilatarea venei azygos și a venei cave superioare. Pleurezia poate fi și ea prezentă.

Echocardiografia. Este o tehnică utilă de triaj rapid al bolnavilor cu afecțiuni acute și poate diferenția destul de bine între afecțiuni care au un tratament radical diferit, cum ar fi: infarctul miocardic acut, tamponada pericardică, disecția de aortă și TEP complicat cu insuficiență cardiacă dreaptă. Detecția insuficienței cardiace drepte și a hipertensiunii pulmonare datorate TEP ajută la aprecierea riscului, estimarea prognosticului și stabilirea unui plan optim de tratament. Eventual poate vizualiza direct și materialul trombotic din cavitațiile drepte sau artera pulmonară.

Ultrasonografia venoasă. Ajută la evidențierea pierderii compresibilității venoase, ca singur criteriu validat al TVP (criteriile de flux nu sunt suficiente). Este o metodă utilă în evaluarea pacienților cu suspiciune de TEP când datele clinice de tromboză venoasă sunt absente, în caz de TEP recurent sau când se are în vedere o intervenție pe axul venos cav. Deoarece TVP și TEP sunt strâns legate și sunt amândouă tratate cu anticoagulante, confirmarea TVP este de regulă un „surogat” pentru diagnosticul de TEP.

CT toracic. În era CT cu substanță de contrast și a CT spirale, *CT toracic a înlocuit angiografia pulmonară fiind o investigație non-invazivă și devenind practic principala metodă imagistică de diagnostic.* Noile generații de scanere care fac secțiuni fine la 1 mm pot detecta trombi periferici până la diviziunile vasculare de ordinul 6. Diviziunile de ordinul 6 pot fi vizualizate cu o rezoluție superioară angiografiei pulmonare invazive de contrast. Prin examen CT se obțin și imagini ale ventriculilor drept și stâng, această investigație putând fi utilizată în consecință pentru clasificarea pe grupe de risc a pacienților precum și ca instrument diagnostic. În plus, examenul CT evidențiază și TVP de la nivelul pelvisului, extremităților proximale ale membrelor inferioare și genunchilor. La pacienții fără TEP, CT toracic poate oferi diagnostice diferențiale care să explice simptomatologia bolnavului: pneumonie, emfizem, fibroză pulmonară, tumori pulmonare, patologie aortică. Uneori pot fi diagnosticate astfel incidental stadiile precoce de cancer bronhopulmonar.

Scintigrafia pulmonară. Considerată până nu de mult principala metodă diagnostică, scintigrafia pulmonară a pierdut teren în favoarea CT, fiind considerată acum o metodă imagistică de linia a 2-a pentru diagnosticul TEP. Scintigrama de perfuzie se efectuează cu mici agregate de albumină marcate cu radionuclizi emițători de radiații gama care se injectează i.v. Absența sau scăderea perfuziei, exprimată prin arii „reci” segmentare sau mai mari, situate de obicei în lobi inferiori, este cu mare probabilitate datorată TEP. Scintigrama de ventilație se efectuează cu gaze ușor difuzibile radiomarcate. Ea indică spațiile nonventilate și este de regulă normală în TEP care afectează perfuzia și mai puțin ventilația.

Prezența TEP este sugerată cu mare probabilitate de scintigrama de perfuzie patologică cu prezența a mai multe defecte de perfuzie segmentară, în prezența unei ventilații normale la scintigrama de ventilație. Acest examen este foarte sensibil, negativitatea sa eliminând practic diagnosticul de TEP. Din păcate, rezultatele fals pozitive sunt numeroase, orice afectare anatomică sau funcțională pulmonară putând fi la originea unor defecte de fixare.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN). Când ultrasonografia venoasă nu este concludentă, RMN este o metodă imagistică excelentă pentru diagnosticul TVP. Utilizează ca agent de contrast gadolinium, care spre deosebire de substanțele de contrast iodate folosite la CT, nu este nefrototoxic. Din acest motiv, RMN va fi luată în considerație la pacienții cu suspiciunea de TVP și/sau TEP care prezintă insuficiență renală sau alergii la substanța iodată de contrast. Este o metodă utilă în detectarea TEP extins proximal, dar mai puțin demnă de încredere în emboliile segmentare și subsegmentare mici.

METODE DE DIAGNOSTIC INVAZIVE

Angiografia pulmonară. CT cu substanță de contrast a înlocuit virtual angiografia pulmonară invazivă. Aceasta rămâne însă cea mai specifică explorare pentru diagnosticul TEP deoarece *nu există rezultate fals pozitive* și poate detecta embolii de 1 – 2 mm. Se folosește la bolnavii la care CT nu oferă imagini tehnice satisfăcătoare, precum și la cei la care se preconizează terapii invazive (tromboliza directă pe cateter sau embolectomia). Diagnosticul de certitudine presupune evidențierea directă a trombusului, fie ca defect de umplere intraluminal, fie ca amputare a unui ram arterial pulmonar. Semnele secundare de TEP la examenul angiografic sunt: hipoperfuzie regională sau avascularitate, flux lent, reducerea fluxului venos pulmonar, vase periferice sinuoase, ascuțite.

Complicațiile sale au scăzut în ultimii ani iar rata mortalității este după diferiți autori între 0,3% - 1,8%. Nu există contraindicații absolute pentru angiografie, numai unele contraindicații relative: alergiile la substanța de contrast, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea pulmonară severă și endocarditele.

Flebografia de contrast. A fost înlocuită de ultrasonografie deoarece are multiple efecte adverse și inconveniente: este scumpă, poate induce flebite sau alergii la substanța de contrast. Este utilă însă atunci când există discrepanțe între suspiciunea clinică și rezultatele ultrasonografiei, în diagnosticul trombozei izolate de gambă precum și al TVP recurente.

TRATAMENT

Categoriile de risc

Stratificarea bolnavilor în funcție de risc este crucială pentru precizarea strategiei terapeutice. *Datele clinice* (șoc, hipotensiune), *disfuncțiile ventriculului drept* (dilatatie, hipokinezie sau supraîncărcarea acută a acestuia evidențiate echocardiografic, dilatația vizualizată CT, creșterea BPN sau NT-proBNP, creșterea presiunii la nivelul cordului drept la cateterism) precum și *markerii lezării miocardului* (creșterea nivelului troponinei), sunt criteriile pe baza cărora sunt identificați pacienții cu risc crescut. În primă instanță, pacienții se împart în două grupe: cu risc înalt și fără risc înalt. Sunt considerați cu risc înalt bolnavii cu complicații ce le amenința viața pe termen scurt (șoc, hipotensiune), cu o mortalitate > 15% în primele ore și care necesită tromboliză sau embolectomie. Restul pacienților se subîmpart în două grupe: cu risc intermediar – cel puțin unul dintre markerii de disfuncție a ventriculului drept și de lezare a miocardului este prezent, și cu risc scăzut – toți markerii descriși mai sus sunt negativi.

Suport hemodinamic și respirator

Deși insuficiența ventriculară acută este principala cauză de deces la pacienții cu TEP, lichidele se vor utiliza cu multă prudență pentru a nu agrava și mai mult funcția ventriculului drept. Administrarea de fluide în exces crește presiunea la nivelul peretelui ventriculului drept, aprofundează ischemia acestuia și înrăutățește complianța și umplerea ventriculului stâng. Se pot administra 500 ml de dextran la pacienții normotensivi cu debit cardiac scăzut. Izoproterenolul, un drog cu efect inotrop pozitiv, induce vasodilatație pulmonară, efect benefic contracarat însă de vasodilatația sistemică, ce accentuează și mai mult hipotensiunea. Norepinefrina ameliorează funcția cordului drept printr-un efect inotrop pozitiv, ameliorează perfuzia coronariană și crește tensiunea arterială sistemică. Dopamina și dobutamina cresc debitul cardiac și ameliorează transportul oxigenului la țesuturi.

Hipoxemia este de regulă combătută prin administrarea de oxigen pe sondă nazală, ventilația mecanică fiind rar necesară.

Anticoagularea

Anticoagularea parenterală cu heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau fondaparina se va iniția fără întârziere la pacienții confirmați cu TEP și la aceia cu probabilitate înaltă sau intermediară, până la precizarea de certitudine a diagnosticului. Exceptându-i pe bolnavii cu un înalt risc de sîngerare și pe cei cu disfuncții renale severe, se preferă pentru tratamentul inițial HGMM și fondaparina. Aceste droguri parenterale, se continuă „ca un pod” până la obținerea unei anticoagulari stabile cu antagoniști de vitamină K (warfarina). Prima doză de warfarină poate fi administrată cât de repede posibil după obținerea efectului „de pod” dacă se folosesc HGMM sau fondaparina; în cazul HNF, timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa) documentează momentul introducerii warfarinei. Warfarina necesită 5-7 zile pentru a atinge efectul terapeutic maxim. În timpul acestei perioade, terapia orală și parenterală se suprapun.

Heparina nefracționată. Heparina nefracționată își exercită efectul anticoagulant prin accelerarea activării antitrombinei III, o enzimă care inhibă unii factori ai coagulării: trombina (factorul IIa), factorul IXa, Xa, XIa și XIIa. În acest mod heparina previne formarea de trombi adiționali și permite mecanismelor fibrinolitice endogene să lizeze cheagul care deja s-a format. După 5-7 zile de heparină trombi reziduali încep să se stabilizeze la nivelul endoteliului venelor sau arterelor pulmonare. Heparina nu acționează în mod direct prin dizolvarea trombului existent. Examenul de laborator necesar pentru urmărirea tratamentului cu heparină este TTPa, care trebuie să fie de 1,5-2,5 ori mai prelungit decât normalul bolnavului respectiv.

Administrarea de HNF în bolus se face cu o doză de 5000-10000 unități, urmată de perfuzarea continuă a 1000-1500 unități/oră. Dozele pot fi modificate în funcție de greutatea bolnavului: 80 unități/kg în bolus inițial, urmat de 18 unități/oră.

Avantajele majore ale HNF sunt reprezentate de durata scurtă de înjumătățire (fapt util pentru pacienții ce vor avea de suferit proceduri chirurgicale invazive tip embolectomie) și de faptul că poate fi utilizată în insuficiența renală, chiar la valori ale clearance-ului de creatinină < 30 ml/min. Dezavantajul major al utilizării HNF este că TTPa optim poate fi dificil de obținut, necesitând repetate ajustări ale dozelor.

Heparinele cu greutate moleculară mică. Au anumite avantaje față de HNF: capacitate mai redusă de legare cu proteinele plasmatiche și celulele endoteliale, biodisponibilitate mai mare, răspunsul legat de doză mai previzibil, timp de înjumătățire mai lung. Nu necesită ajustarea dozei în afară de cazul când

pacientul este obez sau are insuficiență renală. Utilizarea lor conferă și avantajul scăderii mortalității (cu cca. 30%) și al sîngerărilor majore comparativ cu heparina nefracționată.

Enoxaparina, utilizată inițial numai pentru profilaxie, se indică actual și în tratamentul TVP simptomatice primare, cu sau fără TEP concomitent (de regulă asimptomatic) în doză de 1 mg/kg s.c. x 2/zi sau 1,5 mg/zi doză unică. **Tinzaparina** se administrează 175 unități/kg doză unică zilnică.

Fondaparina. **Fondaparina** este un pentazaharid cu acțiune anti-factor coagulant Xa. Se administrează în doză unică zilnică, s.c. Nu necesită monitorizare. Dozele sunt următoarele: greutate < 50 kg - 5 mg, între 50-100 kg - 7,5 mg și > 100 kg - 10 mg. Doza se ajustează la pacienții cu insuficiență renală deoarece drogul este excretat de rinichi.

Warfarina. Warfarina, antagonist al vitaminei K, previne activarea prin γ -carboxilare a următorilor factori ai coagulării: II, VII, IX, X.

Efectul anticoagulant complet al warfarinei se instalează de obicei după 5 zile, chiar dacă timpul de protrombină (timpul Quick), utilizat pentru monitorizare, crește mult mai rapid. La începutul tratamentului cu warfarină, nivelul proteinelor C și S scade, fapt ce crează un potențial trombogenic. Prin asocierea heparinei și a warfarinei timp de 5 zile, efectul procoagulant al warfarinei este contracarat. Astfel heparina acționează ca un “pod” până când se obține efectul anticoagulant complet al warfarinei.

Doza de inițiere a tratamentului la adultul de talie medie este de 5 mg. La obezi și la adulții tineri cu talie înaltă fără antecedente patologice aceasta este de 7,5-10 mg. Bolnavii denutriți sau care au primit cure prelungite de antibiotice și au probabil deficite de vitamina K vor fi tratați cu doze mai mici inițiale de 2,5 mg.

Timpul de protrombină este standardizat prin folosirea indicatorului numit INR (International Normalized Ratio), a cărui valoare în cursul unui tratament bine condus trebuie să fie de 2-3 (uzual 2,5).

Inhibitorii de factor Xa. Inhibiția factorului Xa întrerupe atât calea intrinsecă cât și cea extrinsecă a coagulării, împiedicând atât formarea de trombină, cât și formarea trombilor. Primul inhibitor oral descris a fost *Rivaroxaban*, aprobat în 2011 de către FDA pentru profilaxie, iar din noiembrie 2012 și pentru tratamentul TVP și al TEP. Conform studiilor EINSTEIN-DVT și EINSTEIN-PE, *Rivaroxabanul* are aceeași eficacitate în prevenirea recăderilor TVP ca și terapia clasică, având însă avantajul unei sîngerări mai reduse și lipsa necesității monitorizării prin INR. *Apixabanul* este disponibil în Europa din 2011, iar din decembrie 2012 a fost aprobat de FDA pentru a reduce riscul de accident vascular și embolism sistemic la bolnavii cu fibrilație atrială non-valvulară. Cel mai utilizat în România este *Dabigatranul*, autorizat încă din 2008 de Agenția Europeană a Medicamentului pentru prevenirea TEP ce poate urma protezării de șold sau de genunchi. Din 2010 în America și din 2011 în Europa se folosește și la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară pentru profilaxia accidentelor vasculare cerebrale.

Alte mijloace terapeutice

Tromboliza. Indicația majoră a fibrinolizei o reprezintă TEP-ul masiv, la pacienții care se prezintă cu șoc și hipotensiune, și care nu au contraindicații majore pentru aceasta. Terapia trombolitică poate redresa rapid insuficiența cardiacă dreaptă, fapt ce conduce la scăderea ratei de decese prin TEP recurent.

Tromboliza în TEP produce următoarele efecte: dizolvă o mare parte a trombusului arterial pulmonar obstruant anatomic, previne descărcarea continuă de serotonină și alți factori neurohumorali care, în caz contrar, ar putea conduce la exacerbarea hipertensiunii pulmonare, dizolvă o mare parte din masa trombului situat la nivelul venelor pelvine sau al venelor profunde ale membrelor inferioare, prin aceasta scăzând riscul de TEP recurent.

Regimul trombolitic preferat este administrarea activatorului tisular al plasminogenului recombinant în doză de 100 mg în perfuzie continuă timp de 2 ore. Se mai pot utiliza regimurile clasice cu streptokinază și urokinază. Heparina nu se va administra în același timp cu streptokinaza sau urokinaza.

Contraindicațiile absolute ale trombolizei privesc în primul rând bolile intracraniene (hemoragie, ischemie, neoplazii, traumatisme) datorită unui risc de 1-3% hemoragii intracraniene, dar și sângerări cu alte localizări.

Embolectomia. Riscul înalt de hemoragii intracraniene pentru bolnavii la care se practică tromboliză, a condus la reevaluarea embolectomiilor chirurgicale pentru TEP acut. Ea se indică actual la pacienții cu contraindicații pentru tromboliză sau la care aceasta a eșuat, la bolnavii cu foramen ovale patent sau cu trombi intracardiaci. Rata înaltă a supraviețuirilor după embolectomie poate fi atribuită îmbunătățirii tehnicilor chirurgicale, diagnosticului rapid și selectării atente a pacienților. O posibilă alternativă la embolectomia chirurgicală deschisă este embolectomia pe cateter cu fragmentarea trombilor.

Pacienții care se prezintă cu un episod acut de TEP suprapus unui istoric lung de dispnee severă și HTP suferă cu o mare probabilitate de o HTP tromboembolică cronică. Acești bolnavi nu sunt candidați la embolectomie, ci necesită o trombendarterectomie pulmonară, în centre specializate.

Insertia de filtre la nivelul venei cave inferioare. Implantarea unui filtru al venei cave inferioare, puțin utilizată azi, are următoarele indicații majore: anticoagularea nu se poate efectua din cauza sângerării active și tromboza venoasă recurentă în ciuda unui tratament anticoagulant corect efectuat. Prevenirea TEP recurent la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă care nu sunt candidați pentru tromboliză precum și profilaxia la pacienții cu risc extrem de crescut sunt indicații secundare.

Această manevră poate să eșueze prin ineficiența filtrului însuși care permite trecerea cheagurilor mici și medii, și prin dezvoltarea unei circulații colaterale venoase din care trombi mai mari pot emboliza arterele pulmonare. Paradoxal, filtrul poate constitui un „cuib” pentru formarea cheagurilor, filtrele conducând la dublarea riscului de TVP în primii doi ani de la plasarea lor.

Strategii terapeutice și supraveghere

Strategii terapeutice. Mijloacele terapeutice descrise vor fi utilizate în funcție de categoria de risc, după cum este descris în tabelul 28.

Tabelul 28. Recomandări pentru tratamentul TEP acut

RISC ÎNALT	RISC INTERMEDIAR ȘI MIC
Anticoagulare cu HNF inițiată fără întârziere. Corectarea hipotensiunii sistemice. Droguri vasopresive în hipotensiune. Dobutamină și dopamină la pacienții cu debit cardiac scăzut și TA normală. Perfuzarea masivă cu lichide nu este recomandată. Oxygen pentru combaterea hipoxemiei. Tromboliză în prezența șocului cardiogen și/sau a persistenței hipotensiunii. Embolectomie chirurgicală în caz de contraindicații ale trombolizei sau când aceasta a eșuat. Luarea în considerație a embolectomiei pe cateter și a fragmentării trombului pentru tromboza arterială pulmonară proximală.	Anticoagulare inițiată fără întârziere la pacienții cu probabilitate de TEP, chiar și în perioada manevrelor diagnostice de confirmare. De preferat HGMM și fondaparina, exceptând pacienții cu risc înalt de sângerare sau pe cei cu insuficiență renală. Tratamentul parenteral inițial va fi continuat cel puțin 5 zile și poate fi înlocuit cu antagoniști ai vitaminei K numai după ce INR atinge valoarea de cel puțin 2 câteva zile consecutiv. Tromboliza va fi luată în considerare numai la pacienți selectați cu risc intermediar Tromboliza nu se va indica bolnavilor cu risc mic.

Durata spitalizării. Bolnavii cu TEP acut, care primesc de regulă o terapie anticoagulantă parenterală de 5-7 zile pot părăsi spitalul după această perioadă dacă au un prognostic bun. Prognostic bun înseamnă stabilitate clinică, absența durerilor toracice și a dispneei, ventricul drept normal ca dimensiuni și funcție, nivel normal al biomarkerilor cardiaci.

Durata anticoagulării. Durata anticoagulării este dependentă de cauza TEP și de riscul de recurențe. Bolnavii cu o cauză decelabilă și reversibilă de TEP (chirurgie, traumatisme, terapie estrogenică, sarcină, ș.a.) vor primi tratament pe o perioadă limitată de timp, de cel puțin 3 luni. Bolnavii cu risc de recurențe (unul sau mai multe episoade de TVP, sindromul antifosfolipidic, trombofilia ereditară, tromboza reziduală în venele proximale, persistența disfuncțiilor ventriculului drept la externarea din spital, bolile maligne, ș.a.) sunt candidați la terapia anticoagulantă pe termen lung sau nedeterminat. Doza de medicament anticoagulant va fi ajustată periodic pentru a menține un nivel al INR de 2,5 (între 2-3).

PROFILAXIE

Profilaxia este de maximă importanță din două motive: TEP este dificil de recunoscut și tratamentul este costisitor. Din fericire, există o mulțime de mijloace profilactice mecanice și farmacologice care pot fi utilizate. Este indicată profilaxia în chirurgie (chirurgia generală la persoanele cu risc, chirurgia toracică, chirurgia oncologică, chirurgia ginecologică, neurochirurgie, cu viză specială pentru tumorile cerebrale, proteza de șold și de genunchi), precum și în condițiile medicale enunțate la capitolul „Etiologie” și în călătoriile aeriene de lungă durată.

Șosetele cu compresie gradată și procedurile de compresie pneumatică intermitentă sunt mijloace terapeutice complementare pentru mini-dozele de heparină nefracționată (Mini-HNF) - 5000 unități s.c. de două ori sau de preferat de trei ori pe zi, heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM), fondaparina 2,5 mg zilnic, sau warfarină. Dintre heparinele cu greutate moleculară mică se utilizează Enoxaparina 40 mg odată/zi, și Dalteparina 2500 sau 5000 unități odată/zi. Profilaxia modernă cu inhibitori ai factorului Xa poate fi luată și ea în considerație în cazurile selectate.

BIBLIOGRAFIE

1. Beladan C: Tromboembolismul pulmonar. În: Mic tratat de cardiologie, sub red. Ginghină C, *Editura Academiei Române, București 210; Capitolul 23: 655-69*
2. Cînteză M, Florescu N: Tromboembolismul pulmonar. În: Pneumologie, sub redacția Bogdan MA, *Editura Universitară "Carol Davila", București 2008; Capitolul 39: 401-11*
3. Donkers-van Rossum AB. Diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *Eur Respir J 2001; 18: 589-597*
4. Fedullo PF, Morris TA: Pulmonary Thromboembolism. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, *W.B Saunders Company 2005, an imprint of Elsevier, 4th edition, section L, chapter 48*
5. Goldhaber SZ: Pulmonary thromboembolism. În: Harrison's principles of internal medicine, *McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005, 16th edition, 244: 1561-665*
6. Goldhaber SZ: Deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. În: Harrison's principles of internal medicine, *McGraw-Hill Medical Publishing Division 2008, 17th edition, Chapter 256*
7. Nicolaescu O, Popescu L, Zlatev-Ionescu M: Manual de medicină respiratorie. *Versiune electronică, INVEL-Multimedia, 2009*
8. Ouellette DR, Mosenifar Z și alții: Pulmonary embolism. *Medscape reference, updated Jan 2013*
9. Shellhaß A, Walther A, Konstantinides S, Bötiger BW: The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch Arztebl Int 2010; 107 (34-35): 589-95*
10. *** BTS Guidelines. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax 2003; 58: 470-484*
11. *** ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal (2008) 29: 2276-2315*