

Ghidul european de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare acute (versiunea 2014)

Grupul de Lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Emboliei Pulmonare Acute al Societății Europene de Cardiologie

Aprobat de Societatea Europeană de Boli Respiratorii (ERS)

Autori/ Membri ai Grupului de Lucru: Stavros V. Konstantinides* (Președinte) (Germania/Grecia), Adam Torbicki* (Co-președinte) (Polonia), Giancarlo Agnelli (Italia), Nicolas Danchin (Franța), David Fitzmaurice (Marea Britanie), Nazzareno Galiè (Italia), J. Simon R. Gibbs (Marea Britanie), Menno V. Huisman (Olanda), Marc Humbert† (Franța), Nils Kucher (Elveția), Irene Lang (Austria), Mareike Lankeit (Germania), John Lekakis (Grecia), Christoph Maack (Germania), Eckhard Mayer (Germania), Nicolas Meneveau (Franța), Arnaud Perrier (Elveția), Piotr Pruszczyk (Polonia), Lars H. Rasmussen (Danemarca), Thomas H. Schindler (SUA), Pavel Svitol (Republica Cehă), Anton Vonk Noordegraaf (Olanda), Jose Luis Zamorano (Spania), Maurizio Zompatori (Italia).

Alți experți care au contribuit la părți ale ghidului: Marie Therese Cooney (Irlanda).

Comitetul SEC pentru Ghiduri Practice (CGP): Jose Luis Zamorano (Președinte) (Spania), Stephan Achenbach (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Hector Bueno (Spania), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (Marea Britanie), Çetin Erol (Turcia), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania/Marea Britanie), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Republica Cehă), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Norvegia), Juan Luis Tamargo (Spania), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Elveția).

Revizori ai documentului: Çetin Erol (Coordonator Revizor CPG) (Turcia), David Jimenez (Coordonator Revizor) (Spania), Walter Ageno (Italia), Stefan Agewall (Norvegia), Riccardo Asteggiano (Italia), Rupert Bauersachs (Germania), Cecilia Becattini (Italia), Henri Bounameaux (Elveția), Harry R. Büller (Olanda), Constantinos H. Davos (Grecia), Christi Deaton (Marea Britanie), Geert-Jan Geersing (Olanda), Miguel Angel Gómez Sanchez (Spania), Jeroen Hendriks (Olanda), Arno Hoes (Olanda), Mustafa Kilickap (Turcia), Viacheslav Mareev (Rusia), Manuel Monreal (Spania), Joao Morais (Portugalia), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Bogdan A. Popescu (România), Olivier Sanchez† (Franța), Alex C. Spyropoulos (SUA).

The disclosure forms provided by the experts involved in the development of these guidelines are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines.

Declarațiile de interes ale experților implicați în realizarea acestui ghid sunt disponibile pe website-ul SEC www.escardio.org/guidelines

* Autor corespondent. Stavros Konstantinides, Centrul pentru Tromboză și Hemostază, Universitatea din Mainz Johannes Gutenberg, Centrul Medical al Universității Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germania. Tel: +49 613 1176255, Fax: +49 613 1173456. Email:stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de, și Departamentul de Cardiologie, Universitatea Democritus din Tracia, Grecia. Email: skonst@med.duth.gr.

Adam Torbicki, Departamentul de Circulație Pulmonară Circulation and Boli Tromboembolice, Centrul Medical de Educație, ECZ-Otwock, Ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock,

Poland. Tel: +48 22 7103052, Fax: +48 22 710315. Email: adam.torbicki@ecz-otwock.pl.

† Reprezentând Societatea Europeană de Boli Respiratorii

Alte entități SEC care au participat la realizarea acestui document:

Asociații SEC: Asociația de Îngrijire Cardiacă Acută (ACCA), Asociația Europeană de Prevenție și Reabilitare Cardiacă (EACPR), Asociația Europeană de Imagistică Cardiacă (EACVI), Asociația de Insuficiență Cardiacă (HFA), Consiliul SEC: Consiliul de Nursing Cardiovascular și Profesii Asociate (CCNAP), Consiliul de Practică Cardiologică (CCP),

Consiliul de Îngrijire Primară Cardiacă (CCPC)

Grupuri de Lucru SEC: Farmacologia Cardiovasculară și Terapia Medicamentoasă, Cardiologie Nucleară și Tromboză.

Nota: Ghidurile SEC reprezintă punctul de vedere al SEC și au fost redactate după o atentă analiză a cunoștințelor științifice și medicale și a evidențelor disponibile la momentul publicării lor. Personalul medical este încurajat să le folosească în practica lor clinică.

SEC nu este responsabilă în cazul oricărei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile SEC și orice alte recomandări oficiale sau ghiduri elaborate de către autorități importante de sănătate publică, în particular legate de utilizarea corespunzătoare a strategiilor terapeutice și de îngrijire. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în totalitate în considerare Ghidurile SEC în gândirea clinică, precum și în determinarea și implementarea strategiilor medicale de prevenție, diagnostic și tratament. Cu toate acestea, ghidurile nu se substituie responsabilității individuale a profesioniștilor din domeniul sănătății în luarea deciziilor potrivite în îngrijirea fiecărui pacient. De asemenea, profesioniștii din sănătate trebuie să ia în considerare orice actualizare în recomandări sau orice ghid elaborate de autorități competente de sănătate publică, pentru a rezolva fiecare caz conform datelor științifice

cunoscute și acceptate. Intră, de asemenea, în responsabilitatea cadrelor medicale verificarea regulilor și reglementărilor privitoare la medicamente și dispozitive medicale, la momentul prescrierii acestora.

Revizorii documentului din partea Societăților Naționale de Cardiologie: enumerați în Appendix.

© Societatea Europeană de Cardiologie 2014. Toate drepturile rezervate. Solicitări de permisiuni se pot adresa prin email la: journals.permissions@oup.com.

Traducere realizată de către membrii Grupului de Lucru de Cardiologie de Urgență (în ordine alfabetică): Diana Cimpoieșu¹, Valentin Chioncel², Mihaela Corlade-Andrei¹, Simina Crișan³, Rodica Dan³, Gabriela Kozma⁴, Lucian Petrescu³, Antoniu Petriș¹, Iulia Roșca¹, Ioana Pop⁵, Călin Pop^{4,6}, Diana Țiț^{5,7}.

Revizuirea și corectura textului Valentin Chioncel, Diana Țiț.

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa” Iași, ² Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București, ³ Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș”, Timișoara, ⁴ Spitalul Județean de Urgență Baia-Mare, ⁵ Spitalul de Cardiologie Clinico Brașov, ⁶ Facultatea de Medicină Generală, Universitatea de Vest Vasile Goldiș, Oradea, ⁷ Facultatea de Medicină, Universitatea “Transilvania”, Brașov.

Cuvinte cheie: Ghiduri • Embolie pulmonară • Tromboză venoasă • Șoc • Hipotensiune • Durere toracică • Dispnee • Insuficiență cardiacă • Diagnostic • Tratament • Tromboliză

CUPRINS

Abrevieri și acronime.....	77	4.4 Evaluări combinate și scoruri.....	96
1. Preambul.....	77	4.5 Strategia de evaluare prognostică.....	96
2. Introducere.....	79	5. Tratamentul în faza acută.....	97
2.1 Epidemiologie.....	79	5.1 Suportul hemodinamic și respirator.....	97
2.2 Factori predispozanți.....	80	5.2 Anticoagularea.....	98
2.3 Istoria naturală.....	80	5.2.1 Anticoagularea parenterală.....	98
2.4 Fiziopatologie.....	81	5.2.2 Antagoniștii vitaminei K.....	99
2.5 Clasificarea clinică a emboliei pulmonare acute.....	82	5.2.3 Noile anticoagulante orale.....	100
3. Diagnostic.....	82	5.3 Tratamentul trombolitic.....	101
3.1 Prezentare clinică.....	82	5.4 Embolectomia chirurgicală.....	103
3.2 Evaluarea probabilității clinice.....	83	5.5 Tratamentul intervențional percutan direcționat pe cateter.....	103
3.3 Testul D-dimer.....	83	5.6 Filtrele venoase.....	104
3.4 Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată.....	85	5.7 Externare precoce și tratament ambulator.....	104
3.5 Scintigrafia pulmonară.....	86	5.8 Strategii terapeutice.....	105
3.6 Angiografia pulmonară.....	87	5.8.1 Embolia pulmonară cu șoc sau hipotensiune (embolia pulmonară cu risc crescut).....	105
3.7 Angiografia prin rezonanță magnetică.....	87	5.8.2 Embolia pulmonară fără șoc sau hipotensiune (embolia pulmonară cu risc intermediar sau scăzut).....	105
3.8 Ecocardiografia.....	87	5.9 Zone de incertitudine.....	106
3.9 Ecografia prin compresie venoasă.....	88	6. Durata anticoagularii.....	107
3.10 Strategii diagnostice.....	89	7. Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică.....	111
3.10.1 Suspiciunea de embolie pulmonară cu șoc sau hipotensiune.....	89	8. Probleme specifice.....	114
3.10.2 Suspiciunea de embolie pulmonară fără șoc sau hipotensiune.....	89	8.1 Sarcina.....	114
3.11 Arii de incertitudine.....	91	8.1.1 Diagnosticul tromboembolismului pulmonar în sarcină.....	115
4. Evaluare prognostică.....	93	8.1.2 Tratamentul emboliei pulmonare în sarcină.....	115
4.1 Parametri clinici.....	93	8.2 Embolia pulmonară și cancerul.....	116
4.2 Evaluarea imagistică a ventriculului drept prin examen ecocardiografic sau prin angiografie computer-tomografică.....	93	8.2.1 Diagnosticul emboliei pulmonare la pacienții neoplazici.....	116
4.3 Teste de laborator și biomarkeri.....	94	8.2.2 Prognosticul emboliei pulmonare la pacienții cu cancer.....	117
4.3.1 Markerii ai disfuncției ventriculului drept.....	94	8.2.3 Managementul emboliei pulmonare la pacienții cu cancer.....	117
4.3.2 Markerii ai leziunii miocardice.....	95		
4.3.3 Alți biomarkeri de laborator (non-cardiaci).....	96		

8.2.4 Neoplasme oculte prezentate ca embolii pulmonare neprovocate	117
8.3 Embolia pulmonară nontrombotică.....	118
8.3.1 Emboliile septice.....	118
8.3.2 Embolii pulmonare cu corpi străini.....	118
8.3.3 Embolii grăsoase.....	118
8.3.4 Embolii gazoase	118
8.3.5 Embolia cu lichid amniotic	119
8.3.6 Embolii tumorale.....	119
9. Appendix.....	119
Bibliografie	120

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ACCA	Asociația de Îngrijire Cardiacă Acută
AP	artera pulmonară
AVC	accident vascular cerebral
AVK	antivitamine K
BPOC	bronhopneumopatie cronică obstructivă
BNP	Peptid natriuretic cerebral
CI	interval de confidență
CIRP	Comisia Internațională de Radioprotecție
CCP	Consiliul de Practică Cardiologică
CCPC	Consiliul de Îngrijire Primară Cardiacă
CCNAP	Consiliul de Nursing Cardiovascular și Profesii Asociate
CGP	Comitetul pentru Ghiduri Practice
CRNM	relevanță clinic non-majoră
CT	tomografie computerizată
EACPR	Europeană de Prevenție și Reabilitare Cardiacă
EACVI	Asociația Europeană de Imagistică Cardiacă și Reabilitare Cardiacă
EAP	endarterectomie pulmonară
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EP	embolie pulmonară
ERS	Societatea Europeană de Boli Respiratorii
HAP	hipertensiune arterială pulmonară
HFA	Asociația de Insuficiență Cardiacă
H-FABP	Proteina de legare a acizilor grași
HGMM	heparina cu greutate moleculară mică
HNF	heparina nefracționată
HPI	hipertensiune primară idiopatică
HPTC	hipertensiune pulmonară cronică
HR	raport de risc
ICOPER	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
INR	international normalized ratio

MDCT	tomografia computerizată cu multidetecție
NACO	anticoagulate orale noi
NGAL	Lipocalina asociată gelatinazei neutrofilelor
NT	N-terminal
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OR	odds ratio
PEITHO	Pulmonary Embolism THrOmbolysis trial
PESI	Index de severitate pentru embolia pulmonară
PIOPED	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
RIETE	Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa
RMA	angiografia prin rezonanță magnetică
RR	risc relativ
rt-PA	activatorul tisular al plasminogenului
RVP	rezistență vasculară pulmonară
SEC	Societatea Europeană de Cardiologie
SPECT	tomografia computerizată cu emisie de fotoni
sPESI	index simplificat de severitate pentru embolia pulmonară
TAPSE	excursia sistolică a planului valvei tricuspide
TAS	tensiunea arterială sistemică
TEE	ecocardiografie trans-esofagiană
TEV	tromboembolism venos
TIH	trombocitemia indusă de heparină
TTR	procentul de timp în interval terapeutic
TVP	tromboză venoasă profundă
UI	unități internaționale
USC	ultrasonografia venoasă cu compresie
VCI	vena cavă inferioară
VD	ventricul drept
VPP	valoare predictivă pozitivă
VPN	valoare predictivă negativă
VS	ventricul stâng
V/Q	ventilație/perfuzie

1. PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează toate dovezile disponibile la momentul elaborării acestora, pe o anumită problemă, cu scopul de a asista profesioniștii din domeniul sănătății în selectarea celor mai bune strategii de management pentru un anumit pacient, cu o anumită condiție de sănătate, luând în considerare impactul asupra

rezultatului final, precum și raportul risc-beneficiu al unui anumit tip de diagnostic sau al anumitor mijloace terapeutice. Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute cadrele medicale pentru a lua decizii în practica lor de zi cu zi. Cu toate acestea, deciziile finale privind fiecare pacient în parte trebuie să fie luate în mod responsabil de către profesioniștii din sănătate, în consultare cu pacientul și însoțitorul său, după caz.

În ultimii ani a fost emis un număr mare de ghiduri, atât de către Societatea Europeană de Cardiologie (SEC), precum și de către alte societăți și organizații. Datorită impactului asupra practicii clinice, au fost stabilite criterii de calitate pentru elaborarea ghidurilor, în scopul de a face toate deciziile transparente pentru utilizatorul acestora.

Recomandările pentru formularea și emiterea ghidurilor SEC pot fi găsite pe site-ul web al SEC (<http://www.escardio.org/guidelinesurveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Ghidurile SEC reprezintă poziția oficială a SEC pe o anumită temă și sunt actualizate periodic.

Membrii grupului de elaborare a acestui ghid au fost selectați de către SEC pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați din domeniu, au realizat o revizuire cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru managementul (inclusiv diagnostic, tratament, prevenire și reabilitare) unei anumite condiții, în conformitate cu politica Comitetului SEC pentru Ghiduri Practice (CGP). A fost realizată o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Acolo unde au existat date disponibile, au fost incluse estimările rezultatelor de sănătate așteptate pentru populații mai mari. Nivelul de dovezi și puterea de recomandare a anumitor opțiuni de management au fost cântărite și clasificate în funcție de scale predefinite, așa cum sunt prezentate în **Tabelele 1 și 2**. Experții panelurilor de scriere și revizuire au completat

declarații de interese care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Aceste formulare au fost strânse într-un fișier ce poate fi găsit pe site-ul web al SEC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Orice modificare în declarațiile de interese, care apar în timpul perioadei de scriere, trebuie notificate SEC și actualizate. Grupul operativ a primit întregul său sprijin financiar din partea SEC, fără nici o implicare din partea industriei de asistență medicală.

Comitetul SEC pentru Ghiduri Practice (CGP) supraveghează și coordonează pregătirea unor noi ghiduri produse de grupuri de lucru, grupuri de experți sau paneluri de consens. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de adoptare a acestor ghiduri. Ghidurile SEC se supun examinării aprofundate a CGP și experților externi. După revizuirile corespunzătoare, acestea sunt aprobate de către toți experții implicați în grupul operativ. Documentul finalizat este aprobat de către CGP pentru publicare în *European Heart Journal*. Acestea sunt dezvoltate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale, precum și a dovezilor disponibile la momentul elaborării ghidurilor.

Sarcina de a dezvolta aceste ghiduri acoperă nu numai integrarea celor mai recente cercetări, dar, și crearea de instrumente educaționale și programe de implementare pentru recomandările acestora. Pentru a pune în aplicare ghidurile sunt produse, de asemenea, ghiduri de buzunar prescurtate, diapozitive de sintetizare a informației, broșuri cu mesaje esențiale, cărți de sinteză pentru nespecialiști, versiuni electronice pentru aplicații digitale (smartphone, etc). Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, în caz de nevoie trebuie întotdeauna consultat textul integral care este disponibil gratuit pe site-ul SEC. Societățile Naționale ale SEC sunt încurajate să aprobe, să traducă și să pună în aplicare Ghidurile SEC. Programele de implementare

Tabelul 1. Clase de recomandări

Clase de recomandări	Definiție	Formulare sugerată pentru utilizare
Clasa I	Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau o anumită procedură sunt benefice, folositoare, eficiente	Este recomandat/indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergențe de opinie legate de utilitatea/eficiența tratamentului sau a procedurii	
Clasa II a	Puterea dovezilor /opiniilor este în favoarea utilității/eficacității	Ar trebui considerat
Clasa II b	Utilitatea /eficacitatea sunt mai puțin bine stabilite de dovezi/opinii	Poate fi considerat
Clasa III	Dovezi sau opinia generală că tratamentul respectiv sau procedura nu sunt folositoare/eficiente și, în unele cazuri ar putea fi dăunătoare	Nu este recomandat

Tabelul 2. Nivele de evidență

Nivel de evidență A	Date provenite din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii mari non-randomizate
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, retrospective, registre

sunt necesare, deoarece s-a demonstrat că evoluția bolilor poate fi influențată favorabil de aplicarea riguroasă a recomandărilor clinice.

Sunt necesare sondaje și registre pentru a verifica dacă practica de zi cu zi este în concordanță cu recomandările ghidurilor, completându-se astfel bucla între cercetare clinică, redactare de ghiduri, difuzarea acestora și punerea lor în aplicare în practica clinică.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia pe deplin în considerare ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică, precum și în stabilirea și punerea în aplicare a strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice. Cu toate acestea, ghidurile ESC nu înlocuiesc responsabilitatea individuală a cadrelor medicale de a lua decizii adecvate și corecte, luând în considerare starea de sănătate a fiecărui pacient și, de comun acord pacientul și însoțitorul acestuia după caz. De asemenea, este responsabilitatea personalului medical de a verifica normele și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor la momentul prescripției.

2. INTRODUCERE

Acest document urmează celor două ghiduri SEC anterioare, focalizate pe managementul clinic al emboliei pulmonare (EP), publicate în 2000 și 2008. Multe recomandări si-au păstrat sau consolidat valabilitatea; cu toate acestea, date noi au extins sau modificat cunoștințele noastre în ceea ce privește diagnosticul, evaluarea și tratamentul pacienților cu EP. În comparație cu versiunea anterioară publicată în 2008, cele mai noi și relevante aspecte ale versiunii din 2014 se referă la:

- (1) Factori predispozanți recent identificați pentru tromboembolismul venos
- (2) Simplificarea normelor de predicție clinică
- (3) Limitele nivelului D-dimerilor ajustat în funcție de vârstă
- (4) Embolia pulmonară sub-segmentară
- (5) Embolia pulmonară incidentală, ne-suspicioasă din punct de vedere clinic
- (6) O stratificare avansată a riscului în embolia pulmonară cu risc intermediar
- (7) Inițierea tratamentului cu antagoniști de vitamină K
- (8) Tratamentul și profilaxia secundară a tromboembolismului venos cu noile anticoagulate orale directe
- (9) Eficacitatea și siguranța tratamentului de reperfuție pentru pacienții cu risc intermediar
- (10) Externarea precoce și tratamentul ambulator al emboliei pulmonare

- (11) Diagnosticul actual și tratamentul hipertensiunii pulmonare tromboembolice cornice
- (12) Recomandări formale pentru gestionarea emboliei pulmonare în timpul sarcinii și la pacienții cu cancer.

Aceste noi aspecte au fost integrate în cunoștințele anterioare pentru a sugera strategii de management optim și, ori de câte ori este posibil, obiectiv validate, pentru pacienții cu embolie pulmonară suspectată sau confirmată. Pentru a limita lungimea textului tipărit, informații suplimentare, tabele, figuri și referințe sunt disponibile sub formă de addendum-uri pe site-ul SEC (www.escardio.org).

2.1 Epidemiologie

Tromboembolismul venos (TEV) cuprinde tromboză venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP). Reprezintă a treia cea mai frecventă boală cardiovasculară, cu o incidență anuală totală de 100-200 la 100 000 de locuitori^{1,2}. TEV poate fi letal în faza acută sau poate conduce la boli cronice și handicap³⁻⁶ dar, poate fi de asemenea, adesea prevenit.

Embolia pulmonară acută este prezentarea clinică cea mai gravă de TEV. Deoarece EP este, în cele mai multe cazuri, consecința TVP, cea mai mare parte a datelor existente cu privire la epidemiologia sa, factorii de risc și istoria naturală sunt derivate din studii care au examinat TEV în ansamblu.

Epidemiologia EP este dificil de stabilit, deoarece aceasta poate rămâne asimptomatică, sau diagnosticarea ei poate fi o constatare incidentală²; în unele cazuri, prima prezentare de EP poate fi moartea subită^{7,8}. În general, EP reprezintă o cauză majoră de mortalitate, morbiditate și spitalizare în Europa. Estimările pe baza unui model epidemiologic, au arătat că, în 2004, în șase țări ale Uniunii Europene (cu o populație totală de 454400000), peste 317 000 de decese au fost legate de TEV². Dintre aceste cazuri, 34% s-au prezentat cu EP bruscă și fatală, și 59% au fost decese care au rezultat din EP ce au rămas nediate diagnosticate în timpul vieții; doar 7% din pacienții care au murit precoce au fost diagnosticați corect cu EP, înainte de deces. Deoarece pacienții cu vârsta peste 40 de ani au un risc crescut comparativ cu pacienții mai tineri, iar riscul se dublează aproximativ la fiecare deceniu ulterior, se așteaptă un număr tot mai mare de pacienți care vor fi diagnosticați cu (și, probabil, vor muri de) EP în viitor⁹. La copii, studiile au raportat o incidență anuală de TEV între 53 și 57 la 100 000 în rândul pacienților spitalizați^{10,11} și între 1,4 și 4,9 la 100 000 per global în comunitate^{12,13}.

2.2 Factori predispozanți

O listă de factori predispozanți (de risc) pentru TEV este prezentată în Anexele Web Tabelul 1. Există o colecție extinsă de factori predispozanți, de mediu și genetici. TEV este considerat a fi o consecință a interacțiunii dintre factorii de risc ce țin de pacient – de obicei permanenți, și factorii de risc situaționali – de obicei temporari. TEV este considerat a fi “provocat” în prezența unui factor de risc temporar sau reversibil (cum ar fi chirurgia, traumatisme, imobilizarea, sarcina, utilizarea contraceptivelor orale sau terapia de substituție hormonală) în ultimele 6 săptămâni până la 3 luni înainte de diagnostic¹⁴ și “neprovocat” în absența acestora. EP se poate produce și în absența oricărui factor de risc cunoscut. Prezența factorilor de risc persistenti (spre deosebire de cei majori, dar temporari), poate afecta decizia privind durata de tratament anti-coagulant după un prim episod de EP.

Traumatismele majore, intervențiile chirurgicale, fracturile membrelor inferioare și protezările articulare, precum și leziuni ale măduvei spinării, constituie factori declanșatori importanți pentru TEV^{9,15}. Neoplazia este un factor predispozant bine cunoscut pentru TEV. Riscul de TEV variază în funcție de diferite tipuri de cancer^{16,17}; bolile hematologice maligne, cancerul pulmonar, cancerul gastrointestinal, cancerul pancreatic și cel cerebral prezentând riscul cel mai crescut^{18,19}. Mai mult decât atât, cancerul este un factor de risc important pentru mortalitatea de orice cauză survenită în urma unui episod de TEV²⁰.

La femeile fertile, contraceptivele orale reprezintă cel mai frecvent factor predispozant pentru TEV^{21,22}. Când apare în timpul sarcinii, TEV este o cauză majoră de mortalitate maternală²³. Cel mai mare risc este în al treilea trimestru de sarcină și în primele șase săptămâni ale perioadei postpartum, fiind de până la 60 de ori mai mare în perioada celor 3 luni după naștere, comparativ cu riscul prezent la femeile care nu sunt gravide²³. Fertilizarea in vitro crește și mai mult riscul de TEV asociat sarcinii. Într-un studiu transversal derivat dintr-un registru suedez, riscul global de EP (în comparație cu riscul prezent în cazul femeilor de aceeași vârstă al căror prim copil născut a fost conceput fără fertilizare in vitro) a fost deosebit de crescut în primul trimestru de sarcină [risc relativ 6,97; 95% interval de confidență (IC) 2.21-21.96]. Numărul absolut de femei care au suferit EP a fost scăzut în ambele grupuri (3,0 vs. 0,4 cazuri la 10 000 de sarcini în primul trimestru și 8,1 vs. 6,0 la 10 000 sarcini evaluate global)²⁴. La femeile în postmenopauză care primesc terapie de substituție

hormonală, riscul de TEV variază foarte mult în funcție de terapia utilizată²⁵.

S-a constatat că infecțiile reprezintă un factor declanșator comun al spitalizărilor pentru TEV^{15,26,27}. Transfuziile de sânge și agenții de stimulare ai eritropoezei se asociază, de asemenea, cu un risc crescut de TEV^{15,28}.

La copii, EP este de obicei asociată cu TVP și este rareori neprovocată. Afecțiunile medicale cronice grave și utilizarea liniilor venoase centrale sunt considerate a fi factorii declanșatori probabili ai EP²⁹.

TEV poate fi privit ca parte a continuumului bolilor cardiovasculare, iar factorii de risc comuni - cum ar fi fumatul, obezitatea, hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat³⁰⁻³³, își împart contribuția cu boala arterială, în special ateroscleroza³⁴⁻³⁷. Cu toate acestea, cel puțin în parte, acest lucru poate fi o asociere indirectă, mediată de efectele bolii coronariene și, în cazul fumatului de cancer^{38,39}. Infarctul miocardic și insuficiența cardiacă cresc riscul de EP^{40,41}; și invers, pacienții cu TEV au un risc crescut de a dezvolta ulterior infarct miocardic și accident vascular cerebral⁴².

2.3 Istoria naturală

Primele studii privind istoria naturală a TEV au fost efectuate în anii 1960, în legătură cu intervențiile chirurgicale ortopedice⁴³. Dovezile colectate din acest raport inițial, au arătat că TVP se dezvoltă mai puțin frecvent în chirurgia non-ortopedică. Riscul TEV este cel mai mare în primele două săptămâni post-operator, și rămâne ridicat în primele două - trei luni. Profilaxia antitrombotică reduce semnificativ riscul de TEV peroperator. Incidența TEV scade odată cu creșterea duratei profilaxiei antitrombotice după intervenții chirurgicale ortopedice majore și (într-o măsură mai mică) după intervenții chirurgicale pentru neoplazii: această asociere nu a fost demonstrată pentru chirurgia generală^{44,45}. Majoritatea pacienților cu TVP simptomatice au trombi localizați proximal, și se complică cu EP în 40-50% din cazuri, adesea fără manifestări clinice^{44,45}. Registrele și bazele de date întocmite la externarea pacienților neselectați cu PE sau TEV, au arătat că mortalitatea de toate cauzele la 30 de zile a fost cuprinsă între 9% și 11%, iar mortalitatea la trei luni cuprinsă între 8,6% și 17%^{46,48}. După episodul acut de EP, rezoluția trombilor pulmonari, după cum reiese din evaluarea defectelor de perfuzie pulmonară, este adesea incompletă. Într-un studiu, scintigrafia de perfuzie pulmonară efectuată la un an după EP acută, a documentat prezența anomaliilor la 35% dintre pacienți, deși gradul de obstrucție vasculară pulmonară a fost <15% în 90% din cazuri⁴⁹.

Două studii de cohortă relativ recente, care au inclus 173, respectiv 254 de pacienți au relevat incidențe ce se apropie de 30%^{50,51}. Incidența hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (HPTC) confirmate după EP neprovocată, este în prezent estimată la aproximativ 1,5% (cu o plajă largă, raportată în cea mai mare parte în studii mici de cohortă), cele mai multe cazuri aparând în termen de 24 de luni de la evenimentul inițial^{52,53}.

Riscul de recurență al TEV a fost revizuit în detaliu^{54,5}. Pe baza datelor istorice, proporția cumulată de pacienți cu recidivă precoce a TEV (cu tratament anticoagulant), se ridică la 2,0% la 2 săptămâni, 6,4% la 3 luni și 8% la 6 luni; mai recent trialuri randomizate cu privire la anticoagulare (discutate în secțiunea privind tratamentul în fază acută) indică faptul că ratele de recurență ar fi scăzut considerabil. Rata recurenței este cea mai mare în primele două săptămâni, după care scade. În cursul perioadei precoce, cancerul activ și eșecul de a obține rapid niveluri terapeutice de anticoagulare par a constitui predictorii ai un risc crescut de recurență^{56,57}.

Proporția cumulată a pacienților cu recurență tardivă a TEV (după șase luni, iar în cele mai multe cazuri după întreruperea anticoagulării), a fost raportată a ajunge la 13% la 1 an, 23% la 5 ani și 30% la 10 ani⁵⁶. În general, frecvența recurenței nu pare să depindă de prezentarea clinică (TVP sau EP) a primului eveniment, dar TEV recurent este probabil să apară în formă clinică similară cu episodul inițial (de exemplu, dacă există recurență a TEV după EP, cel mai probabil va fi urmată din nou de EP). Recurența este mai frecventă după mai multe episoade de TEV comparativ cu un eveniment singular, și după TEV neprovocat spre deosebire de TEV în care este implicată prezența factorilor de risc temporari, în special a intervențiilor chirurgicale⁵⁸. De asemenea, este mai frecventă la femeile care continuă administrarea de hormoni după un prim episod de TEV și la pacienții care au suferit EP sau tromboză venoasă proximală comparativ cu tromboza venoasă distală (de gambă). Pe de altă parte, factorii pentru care nu a fost definitiv stabilită o asocieră independentă cu recurență tardivă, includ vârsta, sexul masculin^{59,60}, istoricul familial de TEV și indicele de masă corporală crescut^{54,56}. Nivelurile crescute ale D-dimerilor, în timpul sau după întreruperea anticoagulării, indică un risc crescut de recurență⁶¹⁻⁶³; iar pe de altă parte, defectele trombofilice unice au o valoare predictivă scăzută și gestionarea anticoagulării pe baza testelor de trombofilie nu demonstrat reducerea recurenței TEV^{64,65}.

2.4 Fiziopatologie

EP acută interferează atât cu circulația sanguină, cât și cu schimburile gazoase. Insuficiența ventriculară dreaptă datorată supraîncărcării de presiune, este considerată principala cauză de deces în EP severă.

Presiunea la nivelul arterei pulmonare (AP) crește numai dacă embolii trombotici ocluzionează mai mult de 30-50% din suprafața totală a secțiunii transversale a patului arterial pulmonar⁶⁶. Vasoconstricția indusă de EP, mediată de eliberarea de tromboxan A2 și serotonină, contribuie la creșterea inițială a rezistenței vasculare pulmonare după EP⁶⁷, efect care prezintă reversibilitate la vasodilatatoare^{68,69}. Obstrucția anatomică și vasoconstricția duc la o creștere a rezistenței vasculare pulmonare și la o scădere proporțională a complianței arteriale⁷⁰.

Creșterea bruscă a rezistenței vasculare pulmonare duce la dilatarea ventriculului drept (VD), și va modifica proprietățile contractile de miocardului VD prin intermediul mecanismului Frank-Starling. Creșterea presiunii și volumului VD, atrage după sine creșterea tensiunii parietale și întinderea miocitelor. Timpul de contracție al VD este prelungit, în timp ce activarea neuromorală duce la stimulare inotropă și cronotropă. Aceste mecanisme compensatorii împreună cu vasoconstricția sistemică, cresc presiunea în artera pulmonară, îmbunătățind fluxul din patul vascular pulmonar obstrucționat, și stabilizând astfel temporar tensiunea arterială sistemică (TAS)⁷¹. Gradul de adaptare imediată este limitat, deoarece un VD fără precondiționare și cu pereți subțiri, este incapabil să genereze o presiune medie în artera pulmonară mai mare de 40 mmHg.

Prelungirea timpului de contracție al VD în timpul diastolei precoce a ventriculului stâng, conduce la bombarea spre stânga a septului interventricular⁷². Desincronizarea celor doi ventriculi poate fi exacerbată de apariția blocului de ramură dreaptă. Ca urmare, umplerea ventriculului stâng (VS) este obstrucționată în diastola precoce, iar acest lucru poate duce la o reducere a debitului cardiac care să contribuie la hipotensiune sistemică și instabilitate hemodinamică⁷³.

După cum s-a descris mai sus, activarea neuromorală excesivă în EP poate fi atât rezultatul unei tensiuni parietale anormale a VD, cât și a șocului circulator. Evidențierea infiltratelor masive în miocardul VD la pacienții care au decedat în primele 48 ore de la debutul EP acută, poate fi explicată printr-un nivel ridicat de epinefrină eliberată ca urmare a "miocarditei" EP-induse⁷⁴. Acest răspuns inflamator ar putea explica destabilizarea hemodinamică secundară ce apare uneori la

24-48 ore de la debutul EP acute, deși recurența precoce a EP poate fi o explicație alternativă în unele din aceste cazuri⁷⁵.

În final, asocierea dintre nivelurile circulante ridicate ale biomarkerilor de leziune miocardică și un efect negativ precoce, indică faptul că ischemia VD are o importanță fiziopatologică în faza acută a EP⁷⁶⁻⁷⁸. Deși infarctul de VD consecutiv unei EP este neobișnuit, este posibil ca dezechilibrul dintre cererea și oferta de oxigen să poată conduce la deteriorarea cardiomiocitelor și la reducerea în continuare a forței contractile.

Efectele negative ale EP acute asupra miocardului VD și circulație sunt cuprinse în **Figura 1**.

Insuficiența respiratorie în EP reprezintă în principal consecința tulburărilor hemodinamice⁷⁹. Debitul cardiac determină desaturarea sângelui mixt venos. În plus, zonele cu flux redus aferente vaselor obstrucționate, combinate cu zonele de hipervascularizație din patul capilar deservit de vase care nu sunt obstrucționate, determină apariția unui dezechilibru de ventilație-perfuzie ce contribuie la hipoxemie. La aproximativ o treime din pacienți, poate fi detectat prin ecocardiografie un șunt dreapta- stânga, printr-un foramen ovale patent; acesta este produs de un gradient de de presiune inversat între atriul drept și atriul stâng și poate duce la hipoxemie severă și risc crescut de embolie paradoxală și accident vascular cerebral⁸⁰. În final, chiar dacă nu afectează hemodinamica, embolii mici distali pot crea zone de hemoragie alveolară care produc hemoptizie, pleurită și revărsat pleural, de obicei ușoare. Această prezentare clinică este cunoscută sub numele de «infarct pulmonar». Efectul său asupra schimbului de gaze este în mod normal minim, dar nu și la pacienții cu boală cardiorespiratorie preexistentă.

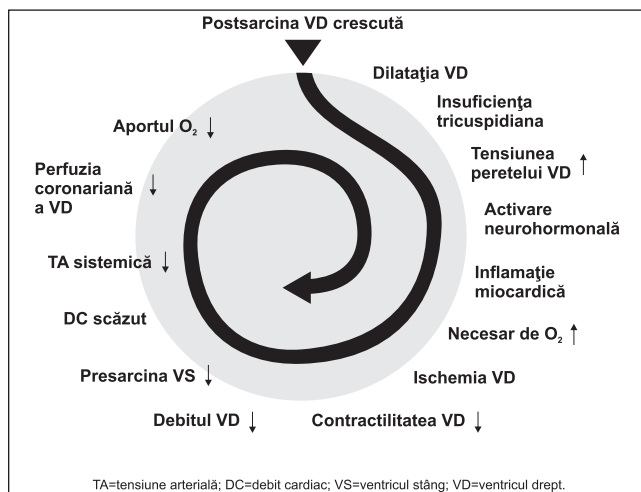


Figura 1. Factori cheie ce contribuie la colapsul hemodinamic în embolia pulmonară acută.

2.5 Clasificarea clinică a severității emboliei pulmonare

Clasificarea clinică a severității unui episod de EP acută se bazează pe riscul estimat de mortalitate precoce corelată cu EP, risc definit mortalitatea de intraspitalicească sau de mortalitatea la 30 de zile (**Figura 2**).

Această stratificare, care are implicații importante pentru strategiile de diagnostic și tratament propuse în acest ghid, se bazează pe status-ul clinic al pacientului la prezentare, EP cu risc înalt fiind suspectată sau confirmată, în prezența șocului sau a hipotensiunii arteriale persistente și EP fără risc înalt în absența acestora.

3. DIAGNOSTIC

În prezentul ghid și în scopul managementului clinic, „EP confirmată” este definită ca o probabilitate suficient de înaltă de EP încât să indice nevoia unui tratament specific adresat EP, în timp ce „EP infirmată” este definită ca probabilitatea suficient de redusă de EP încât să justifice neaplicarea tratamentului specific al EP cu un risc acceptabil de scăzut.

3.1 Prezentare clinică

EP poate scăpa unui diagnostic prompt având în vedere că simptomele și semnele clinice sunt nespecifice (**Tablelul 3**). Atunci când prezentarea clinică a cazurilor individuale ridică suspiciunea de EP, devin necesare investigații suplimentare. La cei mai mulți dintre pacienți, EP este suspectată pe baza dispneei, a durerii toracice, a presincopei sau sincopei și/sau a hemoptiziei⁸¹⁻⁸³. Hipotensiunea arterială și șocul sunt prezentări clinice rare dar importante având în vedere că indică EP centrală și/sau rezerva hemodinamică sever redusă. Sincoapa este rară, dar poate surveni independent de prezența instabilității hemodinamice⁸⁴. În cele din urmă, EP poate fi complet asimptomatică sau poate fi descoperită

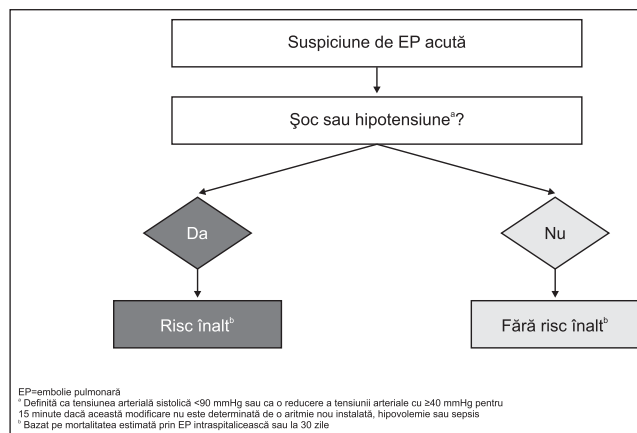


Figura 2. Stratificarea inițială a riscului în EP acută.

întâmplător în timpul unui demers diagnostic pentru o altă patologie sau la autopsie.

Durerea toracică este un simptom frecvent al EP fiind cauzată de obicei de iritația pleurei ca urmare a embolizărilor distale care determină infarctele pulmonare⁸⁵. În EP centrală, durerea toracică poate avea caracter tipic anginos, reflectând ischemia de VD și necesită diagnostic diferențial cu sindroamele coronariene acute sau cu disecția de aortă. În EP centrală, dispneea poate fi acută și severă, în EP mici, periferice, este de obicei ușoară și poate fi tranzitorie. La pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă sau boală pulmonară, agravarea dispneei poate fi unicul simptom care să indice EP.

Tabelul 3. Caracteristicile clinice ale pacienților cu suspecți de EP în departamentul de urgență (adaptat după Pollack et al. (2011))⁸².

Simptom	(n = 1880)	(n = 528)
Dispnee	50%	51%
Durere toracică pleuritică	39%	28%
Tuse	23%	23%
Durere toracică substernală	15%	17%
Febră	10%	10%
Hemoptizie	8%	4%
Sincopă	6%	6%
Durere unilaterală de membru inferior	6%	5%
Semne de TVP (edem unilateral al membrelor)	24%	18%
TVP tromboză venoasă profundă		

Cunoașterea factorilor predispozanți pentru TEV este importantă pentru determinarea probabilității EP, care crește odată cu numărul factorilor predispozanți prezenți; cu toate acestea, până la 30% dintre pacienții cu EP nu au factori predispozanți identificabili⁸⁶. La analiza gazelor sangvine, hipoxemia este considerată un element tipic în EP acută, dar până la 40% dintre pacienți au valori normale ale saturației în oxigen a sângelui arterial și 20% au un gradient alveolo-arterial al oxigenului normal^{87,88}. De asemenea, este adesea prezentă hipocapnia. Radiografia toracică este frecvent anormală și cu toate că aspectele radiologice, de regulă nu sunt specifice pentru EP, metoda este utilă pentru excluderea altor cauze de dispnee și de durere toracică⁸⁹. Modificările electrocardiografice sugestive pentru supraîncărcarea de VD precum negativarea undelor T în derivațiile V₁-V₄, aspectul QR în V₁, aspectul S1Q3T3 și blocul complet sau incomplet de ram drept pot fi de asemenea utile. Aceste modificări electrocardiografice se întâlnesc de obicei în cazurile mai severe de EP⁹⁰. În cazurile mai puțin severe, singura anomalie poate fi tahicardia sinusală, prezentă la 40% dintre pacienți. În cele din urmă, aritmiile atriale, cel mai frecvent fibrilația atrială, se pot asocia cu EP acută.

3.2 Evaluarea probabilității clinice

În ciuda sensibilității și a specificității limitate a simptomelor, semnelor și testelor uzuale considerate în mod individual, combinarea acestor elemente evaluate pe baza judecății clinice sau folosind scoruri de predicție, permite clasificarea pacienților suspecți de EP în categorii de probabilitate clinică sau pre-test care corespund unei prevalențe crescânde a EP confirmate. Având în vedere că probabilitatea post-test de EP (de ex. după tomografia computerizată) depinde nu doar de caracteristicile proprii ale testului diagnostic ci și de probabilitatea pre-test, acest lucru a devenit o etapă cheie în algoritmul diagnostic al EP.

Valoarea judecății clinice a fost confirmată în mai multe serii largi⁹¹⁻⁹³, incluzând *Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED)⁹⁴. De remarcat că judecata clinică, include de regulă teste uzuale pentru diagnosticul diferențial precum radiografia toracică și electrocardiograma. Cu toate acestea, judecata clinică nu este standardizată; ca urmare au fost elaborate câteva scoruri explicite de predicție clinică. Dintre acestea, scorul de predicție cel mai des folosit este cel dezvoltat de către Wells et al. (**Tabelul 4**)⁹⁵. Acest scor a fost validat extensiv folosind atât modele cu trei categorii (probabilitate clinică redusă, moderată sau înaltă de EP) cât și modele cu două categorii (EP probabilă sau improbabilă)⁹⁶⁻¹⁰⁰. Acest scor este simplu și se bazează pe informații care sunt ușor de obținut; pe de altă parte, ponderea unui element subiectiv („diagnostic alternativ mai puțin probabil decât EP”) poate reduce reproductibilitatea inter-observator a scorului Wells¹⁰¹⁻¹⁰³. Scorul Geneva revizuit este de asemenea simplu și standardizat (**Tabelul 4**)⁹³. Ambele scoruri au fost validate în mod adecvat¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Mai recent, atât scorul Wells cât și scorul Geneva revizuit au fost simplificate în încercarea de a crește adoptarea lor în practica clinică (**Tabelul 4**)^{107,108} și versiunile simplificate au fost validate extern^{105,109}. Indiferent care dintre acestea este folosit, proporția pacienților cu EP este estimată în jur de 10% în grupul cu probabilitate redusă, 30% în grupul cu probabilitate moderată și 65% în grupul cu probabilitate clinică înaltă folosind clasificarea cu trei categorii. În cazul în care este folosită clasificarea cu două categorii, proporția pacienților cu EP confirmată în rândul grupului cu EP improbabilă este în jur de 12%¹⁰⁴.

3.3 Testul D-Dimer

Nivelul D-dimerilor plasmatici este crescut în prezența trombozei acute din cauza activării simultane a coagulării și a fibrinolizei. Testarea D-dimerilor are o

Elemente	Numărul de puncte pentru scorurile de decizie clinică	
	Versiunea originală ⁹⁵	Versiunea simplificată ¹⁰⁷
Scorul Wells		
Antecedente de EP sau TVP	1.5	1
Frecvență cardiacă ≥ 100 b.p.m.	1.5	1
Intervenție chirurgicală sau imobilizare în ultimele 4 săptămâni	1.5	1
Hemoptizie	1	1
Cancer activ	1	1
Semne clinice de TVP	3	1
Diagnostic alternativ mai puțin probabil decât EP	3	1
Probabilitate clinică		
Scorul cu trei nivele		
Scăzută	0–1	N/A
Intermediară	2–6	N/A
Înaltă	≥ 7	N/A
Scorul cu două nivele		
EP improbabilă	0–4	0–1
EP probabilă	≥ 5	≥ 2
Scorul Geneva revizuit	Versiunea originală⁹³	Versiunea simplificată¹⁰⁸
Frecvență cardiacă		
75-94	3	1
≥ 95 b.p.m.	5	2
Intervenție chirurgicală sau fractură în ultima lună	2	1
Hemoptizie	2	1
Cancer activ	2	1
Durere unilaterală a membrilor inferioare	3	1
Durere la palparea venelor membrilor inferioare și edem unilateral	4	1
Vârsta > 65 ani	1	1
Probabilitate clinică		
Scorul cu trei nivele		
Scăzută	0–3	0–1
Intermediară	4–10	2–4
Înaltă	≥ 11	≥ 5
Scorul cu două nivele		
EP improbabilă	0–5	0–2
EP probabilă	≥ 6	≥ 3

b.p.m.= bătăi pe minut; TVP = tromboză venoasă profundă, EP = embolie pulmonară

valoare predictivă negativă (VPN) înaltă și o valoare normală a D-dimerilor face improbabilă EP acută sau TVP. Pe de altă parte, fibrina este produsă de asemenea într-o multitudine de condiții cum ar fi cancerul, inflamația, hemoragia, traumatismele, intervențiile chirurgicale și necroză. În consecință, valoarea predictivă pozitivă a nivelurilor crescute de D-dimeri este scăzută și determinarea D-dimerilor nu este utilă pentru confirmarea EP.

Sunt disponibile o serie de teste pentru D-dimeri^{110,111}. Testele cantitative ELISA sau testele derivate din ELISA au o sensibilitate diagnostică de 95% sau peste și, ca urmare, pot fi folosite pentru excluderea EP la pacienții cu probabilitate pre-test redusă sau moderată. În departamentul de urgență, un test D-dimer ELISA negativ, combinat cu probabilitatea clinică, poate exclude boala fără teste suplimentare la aproximativ 30% dintre pacienții suspecți de EP^{100,112,113}. Studiile care au urmărit evoluția pacienților au arătat că riscul trombem-

bolic la trei luni a fost $< 1\%$ la pacienții netratați pe baza rezultatului negativ al testului (**Tablelul 5**)^{99,112-116}; aceste rezultate au fost confirmate de o metaanaliză¹¹⁷.

Testele cantitative derivate de latex sau testul de aglutinare a sângelui integral au o sensibilitate diagnostică $< 95\%$ și ca urmare adesea sunt considerate ca având sensibilitate moderată. În studiile care au urmărit evoluția pacienților, aceste teste s-au dovedit a fi sigure pentru excluderea EP atât la pacienții cu EP improbabilă cât și la pacienții cu probabilitate clinică redusă^{99,100,105}. Siguranța lor pentru excluderea EP nu a fost stabilită în categoria cu probabilitate clinică intermediară. Testele rapide de tip point-of-care au o sensibilitate moderată și lipsesc date din studiile de urmărire a evoluției pacienților cu excepția unui studiu derulat în medicina primară folosind testul D-dimer Simplify¹¹⁸, în care riscul tromboembolic la trei luni a fost de 1.5% la pacienții cu EP improbabilă și D-dimeri negativi.

Tabelul 5. Valoarea diagnostică a diferitelor teste D-dimer pentru excluderea EP conform studiilor de urmărire a evoluției pacienților

Studiu	Test D-dimer	Pacienți nr.	Prevalența EP%	EP exclusă pe baza D-Dimerilor și a probabilității clinice nr. (%)	Riscul tromboembolic la trei luni % (95 IC)
Carrier, 2009 (meta-analiză) ¹¹⁷	Vidas Exclusion	5622	22	2246 (40)	0,1 (0,0-0,4)
Kearon, 2006; Wells, 2001 ^{92,100}	SimpliRed	2056	12	797 (39)	0,0 (0,0-0,5)
Leclercq, 2003; ten Wolde, 2004; van Belle, 2006 ^{99,129,130}	Tinaquant	3508	21	1123 (32)	0,4 (0,0-1,0)

IC=interval de confidență; EP=embolie pulmonară.
a Probabilitate clinică scăzută sau EP improbabilă, în funcție de studiu.

Specificitatea D-dimerilor în cazurile cu suspiciune de EP descrește constant cu vârsta, până la 10% la pacienții peste 80 de ani¹¹⁹. Dovezi recente sugerează folosirea unor valori limită ajustate funcție de vârstă pentru a îmbunătăți valoarea testării D-dimerilor la vârstnici^{120,121}. Într-o metaanaliză recentă, ajustarea valorilor limită funcție de vârstă (vârsta x10μg/L peste 50 de ani) a permis creșterea specificității de la 34-46% cu păstrarea unei sensibilități peste 97%¹²². Un studiu multicentric, prospectiv de management a evaluat aceste valori limită ajustate funcție de vârstă într-o cohortă de 3346 de pacienți. Pacienții cu valori ajustate în funcție de vârstă situate în limite normale nu au fost investigați prin angiografie pulmonară computer tomografică rămânând netratați și fiind urmăriți pe o perioadă de trei luni. Dintre cei 766 de pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste, 673 au avut o probabilitate clinică non-înaltă. Pe baza determinării D-dimerilor, folosind valori limită ajustate funcție de vârstă (în locul valorii limită standard de 500 μg/L) crește numărul pacienților la care EP poate fi exclusă de la 43 (6,4%; 95% CI 4,8-8,5%) la 200 (29,7%; 95% CI 26,4-33,3%), fără rezultate adiționale fals negative¹²³. De asemenea, D-dimerii sunt mai frecvent crescuți la pacienți cu cancer^{124,125}, la pacienții spitalizați^{105,126} și în timpul sarcinii^{127,128}. Ca urmare, numărul pacienților la care trebuie determinată valoarea D-dimerilor pentru a exclude o EP („number needed to test”) variază între 3 în departamentul de urgență și >10 în situațiile specifice enumerate mai sus. În aceste situații valoarea predictivă negativă a unui test D-dimer (negativ) rămâne înaltă.

3.4 Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată

Odată cu introducerea angiografiei pulmonare prin tomografie computerizată multi-detector (MDCT) cu rezoluție spațială și temporală înaltă și cu o opacifiere arterială de calitate, angiografia computer tomografică a devenit metoda imagistică preferată pentru analiza vascularizației pulmonare la pacienții suspecți de EP. Aceasta permite vizualizarea adecvată a arterelor pulmonare până cel puțin la nivel segmentar¹³¹⁻¹³³. Tri-

lul PIOPED II a evidențiat o sensibilitate de 83% și o specificitate de 96% pentru MDCT (preponderent cu patru detectori)¹³⁴. PIOPED II a subliniat influența probabilității clinice asupra valorii predictive a MDCT. La pacienții cu probabilitate clinică scăzută sau intermediară de EP, apreciată pe baza scorului Wells, un rezultat CT negativ a avut o valoare predictivă negativă înaltă pentru EP (96% respectiv 86%), în timp ce aceasta a fost de doar 60% la cei cu probabilitate pre-test înaltă. Dimpotrivă, valoarea predictivă pozitivă a unui rezultat CT pozitiv a fost crescută (92-96%) la pacienții cu probabilitate clinică intermediară sau înaltă, dar mult mai redusă (58%) la pacienții cu o probabilitate pre-test scăzută de EP. De aceea, clinicianul trebuie să fie în mod special precaut în cazul unei discordanțe între judecata clinică și rezultatul MDCT.

Patru studii au furnizat dovezi în favoarea tomografiei computerizate ca metodă imagistică de sine stătătoare pentru excluderea EP. Într-un studiu prospectiv de management incluzând 756 pacienți cu prezentare consecutivă în departamentul de urgență pentru suspiciunea de EP, toți pacienții, atât cu probabilitate clinică înaltă cât și non-înaltă și cu test D-dimer ELISA pozitiv, au fost investigați atât prin ecografie venoasă a membrelor inferioare cât și prin MDCT¹¹³. Proporția pacienților la care în ciuda unui rezultat MDCT negativ, ecografia venoasă a identificat TVP a fost de doar 0,9% (95% CI 0,3-2,7)¹¹³. Într-un alt studiu, toți pacienții clasificați ca având EP probabilă pe baza scorului Wells dihotomizat, sau cei cu test D-dimer pozitiv au fost supuși unei examinări MDCT la nivel toracic. Riscul tromboembolic evaluat la trei luni a fost scăzut în rândul pacienților netratați pe baza rezultatului CT negativ (1,1%; 95% CI 0,6-1,9)⁹⁹. Două trialuri randomizate, controlate au ajuns la concluzii similare. Într-un trial canadian care a comparat scintigrafia ventilație-perfuzie și CT (predonderent MDCT), doar șapte din 531 pacienți (1,3%) cu rezultat CT negativ au avut TVP, iar unul a avut un eveniment tromboembolic pe durata urmăririi¹³⁵. În consecință, riscul tromboembolic la trei luni ar fi fost de 1,5% (95% CI 0,8-2,9) dacă

s-ar fi folosit doar examinarea CT¹³⁵. Un studiu european a comparat două strategii diagnostice bazate pe D-dimer și MDCT, una cu, iar cealaltă fără ecografie de compresie venoasă la nivelul membrelor inferioare¹¹⁶. În grupul D-dimer-CT, în rândul celor 627 pacienți netratați pe baza rezultatelor negative ale testului D-Dimer și ale CT, riscul tromboembolic la trei luni a fost de 0.3% (95% CI 0.1-1.2).

Analizate împreună, aceste date sugerează că un rezultat MDCT negativ este un criteriu adecvat pentru excluderea EP la pacienții cu probabilitate clinică înaltă de EP. Necesitatea de a investiga suplimentar pacienții cu probabilitate clinică înaltă și rezultat CT negativ rămâne controversată. Evidențierea prin MDCT a unei EP la nivel arterelor segmentare sau cu localizare mai proximală este o dovadă clară a EP la pacienții cu probabilitate clinică non-redușă; cu toate acestea, valoarea predictivă pozitivă a MDCT este mai scăzută la pacienții cu probabilitate clinică redusă, și ca urmare pot fi luate în considerare teste suplimentare, în special dacă trombi sunt limitați la arterele segmentare sau subsegmentare.

Semnificația clinică a EP subsegmentare izolate la angiografia CT este incertă. Această localizare a fost prezentă la 4.7% (2.5-7.6%) dintre pacienții cu EP investigați prin angiografie CT cu un singur detector și la 9.4% (5.5-14.2%) dintre cei examinați cu MDCT¹³⁶. La nivel distalității arterelor pulmonare valoarea predictivă pozitivă este joasă și consensul inter-observator este redus¹³⁷. Ca urmare, în această situație, ecografia de compresie venoasă ar putea avea un rol pentru a exclude prezența unei TVP care să necesite tratament. În cazul unui pacient cu EP subsegmentară izolată și fără TVP proximală, decizia de a iniția sau nu tratamentul trebuie considerată pe baze individuale, luând în calcul probabilitatea clinică și riscul hemoragic.

Venografia prin tomografie computerizată a fost susținută ca o metodă simplă de diagnostic al TVP la pacienții suspecți de EP, putând fi combinată cu angiografia toracică CT în cadrul unei singure proceduri, folosind o singură injecție de substanță de contrast. În PIOPED II, combinarea venografiei CT cu angiografia CT a crescut sensibilitatea pentru detectarea EP de la 83% la 90% având o specificitate similară (în jur de 95%)^{134,138}; cu toate acestea creșterea corespunzătoare a valorii predictive negative nu a fost semnificativă clinic. Venografia CT determină o iradiere suplimentară care poate fi problematică în special la femeile tinere¹³⁹. Având în vedere că în PIOPED II venografia CT și ecografia de compresie venoasă au generat rezultate

similare la pacienții cu semne sau simptome de TVP, ecografia, dacă este indicată, trebuie folosită în locul venografiei CT. (vezi Secțiunea 3.10).

Descoperirea întâmplătoare la examinarea CT a unei EP nesuspectate clinic este o problemă cu frecvență crescândă, survenind la 1-2% dintre totalul examinările CT toracice, mai des la pacienții cu neoplazii, dar și la cei cu fibrilație atrială paroxistică sau insuficiență cardiacă și istoric de fibrilație atrială¹⁴⁰⁻¹⁴³. Nu există date robuste care să ghideze decizia de anticoagulare în cazurile de EP nesuspectată, dar cei mai mulți dintre experți sunt de acord că pacienții cu neoplazii și cei cu trombi situați la nivelul arterelor lobare sau mai proximal trebuie tratați cu anticoagulante¹⁴⁴.

3.5 Scintigrafia pulmonară

Scintigrafia de ventilație-perfuzie (examinarea V/Q) este un test diagnostic validat pentru suspiciunea de EP. Este sigură, fiind descrise puține reacții alergice. Testul se bazează pe injectarea intravenoasă de macroagregate formate din particule de albumină marcate cu tehnecițiu (Tc)-99m, care blochează o mică parte a capilarelor pulmonare permițând astfel evaluarea perfuziei pulmonare. Imaginile de perfuzie sunt combinate cu studii de ventilație pentru care pot fi utilizați multipli trasori precum gaz Xenon-133, aerosoli marcați cu Tc-99m, sau microparticule de carbon marcate cu Tc-99m (Technegas). Scopul testelor de ventilație este creșterea specificității: în EP acută, ventilația este de așteptat să fie normală în segmentele hipoperfuzate („mismatch”) ^{145,146}. Potrivit Comisiei de Protecție Radiologică, expunerea la radiații ca urmare a unei examinări a plămânului folosind 100Mbq de macroagregate de albumina cu Tc -99m este de 1.1mSv pentru un adult de talie medie, și prin urmare, este semnificativ mai redusă decât iradierea prin angiografie CT (2-6mSv)^{147,148}.

Fiind o procedură fără substanță de contrast și cu iradiere redusă, imagistica de ventilație/perfuzie poate fi aplicată în mod preferențial la pacienții din ambulator având probabilitate clinică redusă și radiografie toracică normală, la tineri (în special la femei), în timpul sarcinii, la pacienți cu istoric de anafilaxie indusă de substanța de contrast și cu antecedente alergice semnificative, în insuficiența renală severă și la pacienți cu mielom și paraproteinemii¹⁴⁹.

Rezultatele testelor de scintigrafie pulmonară sunt frecvent clasificate în funcție de criteriile stabilite în studiul PIOPED: normal sau aproape normal, probabilitate scăzută, intermediară (non-diagnostică) și înaltă de EP⁹⁴. Aceste criterii au fost disputate, fiind în consecință revizuite^{150,151}. În scopul facilitării comunicării

cu clinicienii este de preferat o clasificare cu trei nivele: test normal (excluză EP), test cu probabilitate înaltă (diagnostic de EP considerat la majoritatea pacienților) și rezultat non-diagnostic^{135,152,153}. Studii prospective de urmărire a evoluției pacienților au sugerat că neinițierea tratamentului anticoagulant este sigură la cei cu test de perfuzie normal. Acest lucru a fost confirmat recent de către un studiu randomizat care a comparat scintigrafia de ventilație/perfuzie cu CT.135 O analiză a recentului studiu PIOPED II a confirmat valoarea unui rezultat scintigrafic de probabilitate înaltă în diagnosticul EP și a unui rezultat normal de perfuzie în excluderea EP¹⁵⁴. Efectuarea doar a unui test de perfuzie este acceptabilă la pacienții cu radiografie pulmonară normală; în această situație orice defect de perfuzie va fi considerat ca fiind „mismatch”¹⁵⁵. Frecvența crescută a rezultatelor non-diagnostice cu probabilitate intermediară a atras critici, deoarece indică nevoia unor teste diagnostice suplimentare. Au fost propuse diverse strategii pentru soluționarea acestei probleme, cu accent pe încorporarea probabilității clinice^{91,156,157}.

Studii recente sugerează că achiziția tomografică folosind tomografia computerizată cu emisia unui singur foton (SPECT), cu sau fără CT cu doză redusă poate reduce frecvența rezultatelor non-diagnostice^{152,158-161}. Imagistica SPECT permite chiar și folosirea unor algoritmi de detecție automată a EP¹⁶². Sunt însă necesare studii pe scară largă pentru a valida aceste tehnici noi.

3.6 Angiografia pulmonară

Angiografia pulmonară a rămas de-a lungul deceniilor „standardul de aur” pentru diagnosticul sau excluderea EP, dar actualmente este rar efectuată având în vedere că angiografia CT oferă o acuratețe diagnostică similară fiind o metodă mai puțin invazivă¹⁶³. Angiografia pulmonară este utilizată mai frecvent pentru ghidarea tratamentului intervențional percutan al EP bazat pe folosirea cateterelor. Angiografia de substracție digitală (DSA) necesită o cantitate mai redusă de substanță de contrast decât cineangiografia convențională și generează imagini de calitate superioară ale vaselor pulmonare periferice la pacienții care pot să își țină respirația; este mai puțin utilă pentru examinarea arterelor pulmonare principale din cauza artefactelor de mișcare induse de cord.

Diagnosticul de EP acută se bazează pe evidențierea directă a trombului în două proiecții, fie sub forma unui defect de umplere, fie ca amputarea unei ramuri arteriale⁹⁴. Trombi cu dimensiuni reduse de până la 1-2 mm localizați la nivelul arterelor subsegmentare pot fi vizualizați prin DSA, dar la acest nivel există o varia-

bilitate inter-observator semnificativă^{164,165}. Semne indirecte de EP precum fluxul încetinit al substanței de contrast, hipoperfuzia regională și fluxul venos diminuat sau încetinit nu sunt validate și ca urmare nu sunt diagnostice. Scorul Miller poate fi folosit pentru cuantificarea severității obstrucției lumenale¹⁶⁶.

Angiografia pulmonară nu este lipsită de riscuri. Într-un studiu care a inclus 1111 de pacienți, mortalitatea legată de procedură a fost de 0.5%, complicațiile majore non-fatale au survenit în proporție de 1% iar complicațiile minore în procent de 5%¹⁶⁷. Majoritatea deceselor s-au produs la pacienți cu instabilitate hemodinamică sau insuficiență respiratorie. Riscul de complicații legate de hemoragia la locul de acces vascular este crescut dacă se administrează trombolitic la pacienți cu embolie pulmonară diagnosticată prin angiografie pulmonară¹⁶⁸.

În timpul angiografiei pulmonare trebuie efectuate de fiecare dată măsurători hemodinamice pentru estimarea severității EP și deoarece acestea pot sugera patologii cardiopulmonare alternative. La pacienții cu instabilitate hemodinamică se impune limitarea cantității de substanță de contrast și evitarea injectărilor non-selective¹⁶⁹.

3.7 Angiografia prin rezonanță magnetică

Angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) pentru suspiciunea de EP a fost evaluată timp de câțiva ani însă abia recent au fost publicate studii pe scară largă^{170,171}. Rezultatele lor arată că această tehnică, deși promițătoare, nu este încă pregătită pentru practica clinică din cauza sensibilității sale scăzute, a proporției crescute de rezultate neconcludente și a disponibilității reduse în majoritatea departamentelor de urgență. Ipoteza conform căreia o examinare MRA negativă combinată cu absența TVP proximale la ecografia de compresie venoasă poate exclude în siguranță EP semnificativă clinic este în prezent testată într-un studiu multicentric care urmărește evoluția pacienților (ClinicalTrials.gov NCT 02059551).

3.8 Ecocardiografia

EP acută poate duce la supraîncărcare presională și disfuncție de VD care pot fi detectate ecografic. Având în vedere geometria particulară a VD, nu există un parametru ecografic individual care să ofere informații rapide și pertinente referitoare la dimensiunea și funcția VD. De aceea criteriile ecografice pentru diagnosticul EP au variat în diverse studii. Din cauza valorii predictive negative raportate a fi 40-50%, un rezultat ecografic negativ nu poate exclude EP^{157,172,173}. Pe de altă parte, semnele supraîncărcării sau a disfuncției de VD

pot fi de asemenea întâlnite în absența EP acute și pot fi cauzate de boli cardiace sau respiratorii concomitente¹⁷⁴.

Dilatarea VD este identificată la cel puțin 25% dintre pacienții cu EP și evidențierea sa prin ecografie sau CT este utilă pentru stratificarea riscului în această boală. Diverse aspecte ecografice constând fie într-o perturbare a ejecției VD (așa numitul „semn 60-60”) sau în deprimarea contractilității peretelui liber al VD comparativ cu apexul VD („semnul McConnell”) au fost raportate ca având o valoare predictivă pozitivă înaltă pentru EP, chiar și în prezența unei boli cardiorespiratorii preexistente¹⁷⁵. Semne ecografice adiționale de supraîncărcare presională pot fi necesare pentru a evita un diagnostic fals de EP la pacienți cu hipochinezie sau achinezie de perete liber VD cauzată de infarctul de VD, care poate mima semnul McConnell¹⁷⁶. Măsurarea excursiei sistolice a planului inelului tricuspidian (TAPSE) poate de asemenea să fie de ajutor¹⁷⁷. Parametrii ecografici noi ai funcției VD derivați din ecografia Doppler tisular și din evaluarea strain-ului parietal au fost raportați ca fiind influențați de prezența EP acute, dar sunt nespecifici și pot fi normali la pacienții stabili hemodinamici în pofida prezenței EP¹⁷⁸⁻¹⁸¹.

Examinarea ecografică nu este recomandată ca parte a demersului diagnostic la pacienți cu suspiciunea de EP (fără risc înalt) care sunt stabili hemodinamici, normotensivi¹⁵⁷. Spre deosebire, în cazul EP cu risc înalt, absența semnelor ecografice de supraîncărcare și disfuncție de VD exclude practic EP ca și cauză a instabilității hemodinamice. În acest ultim caz, ecografia poate fi în continuare de ajutor pentru diagnosticul diferențial al cauzelor șocului detectând tamponada pericardică, disfuncția valvulară acută, disfuncția severă globală sau regională a VS, disecția de aortă sau hipovolemia. Dimpotrivă, în cazul unui pacient instabil hemodinamic suspectat de EP, prezența unor semne neechivoce de supraîncărcare sau disfuncție de VD justifică tratamentul EP prin reperfuzie urgentă dacă angiografia CT nu este fezabilă¹⁸².

Trombii mobili la nivelul cavităților drepte sunt detectați prin ecografie transtoracică sau transesofagiană (sau angiografie CT) la mai puțin de 4% dintre pacienții neselectați cu EP¹⁸³⁻¹⁸⁵, dar prevalența lor poate atinge 18% în unitățile de terapie intensivă¹⁸⁵. Trombii mobili în cavitățile drepte confirmă în esență diagnosticul de EP și prezența lor este asociată cu disfuncție de VD și mortalitate precoce înaltă^{184,186,187}. Consecutiv, în situații clinice specifice, ecografia transesofagiană poate fi considerată pentru căutarea embolilor în arterele

pulmonare principale^{188,189}, și poate avea valoare diagnostică la pacienții instabili hemodinamici din cauza prevalenței crescute a embolilor pulmonari centrali bilaterali în majoritatea acestor cazuri¹⁹⁰.

La unii dintre pacienții suspecți de EP, ecocardiografia poate detecta o grosime crescută a peretelui liber al VD și/sau viteze ale jetului de insuficiență tricuspidiană peste valorile compatibile cu supraîncărcarea presională acută a VD. În aceste cazuri, hipertensiunea pulmonară cronică și în particular hipertensiunea pulmonară cronică postembolică trebuie incluse în diagnosticul diferențial.

3.9 Ecografia prin compresie venoasă

În majoritatea cazurilor, EP provine din TVP a membrelor inferioare. Într-un studiu care a utilizat venografia, TVP a fost identificată la 70% dintre pacienții cu EP dovedită¹⁹¹. În zilele noastre, ecografia prin compresie venoasă a înlocuit în mare parte venografia în diagnosticul TVP^{192,193}. Ecografia de compresie venoasă (UCV) are o sensibilitate >90% și o specificitate de aproximativ 95% pentru TVP simptomatică^{192,193}. Ecografia de compresie venoasă găsește TVP la 30-50% dintre pacienții cu EP^{116,192,193}, și identificarea unei TVP proximale la pacienții suspecți de EP este considerată suficientă pentru a justifica tratamentul anticoagulant fără alte teste suplimentare¹⁹⁴.

În cazul unei suspiciuni de EP, UVC poate fi limitată la o examinare simplă în patru puncte (inghinal și în fosa poplitee). Singurul criteriu diagnostic validat pentru TVP este compresibilitatea incompletă a venei indicând prezența trombului, în timp ce măsurătorile de flux nu conferă certitudine. Aportul diagnostic al ecografiei prin compresie venoasă în cazul suspiciunii de EP poate fi în continuare crescut prin efectuarea unei ecografii complete, incluzând venele distale. Două studii recente au evaluat proporția pacienților suspecți de EP și având D-dimeri pozitivi, la care TVP a putut fi detectată prin ecografie completă de compresie venoasă^{195,196}. Aportul diagnostic al ecografiei venoase complete a fost aproape dublu față de cel al ecografiei venoase proximale, dar un procent crescut (26%-36%) dintre pacienții cu TVP distală nu au avut EP la examinarea MDCT. Dimpotrivă, un rezultat pozitiv al ecografiei proximale prin compresie venoasă are o valoare predictivă pozitivă înaltă pentru EP, după cum au confirmat datele unui studiu larg, prospectiv care a urmărit în evoluție 524 de pacienți care au fost examinați atât prin MDCT cât și prin ecografie venoasă. Sensibilitatea ecografiei venoase de compresie pentru prezența EP la examinarea MDCT a fost de 39%, iar specificitatea de

99%¹⁹⁴. Probabilitatea unei ecografii venoase proximale pozitive la suspexții de EP este mai mare la cei cu semne și simptome legate de patologia venoasă a membrilor inferioare decât la cei asimptomatici^{192,193}.

3.10 Strategii diagnostice

Prevalența EP confirmate la pacienții supuși unui demers diagnostic din cauza suspiciunii de boală a fost mai degrabă redusă (10-35%) în serii largi^{99,100,113,116,197}. Totuși, folosirea unor algoritmi diagnostici este justificată și combinații variate între evaluarea clinică, măsurarea D-dimerilor plasmatici și testele imagistice au fost propuse și validate. Aceste strategii au fost testate la pacienți cu suspiciune de EP care s-au prezentat în departamentul de urgență^{99,113,114,116,197}, în timpul spitalizării și mai recent la nivel de medicină primară^{118,126}. Nerespectarea strategiilor diagnostice bazate pe dovezi referitor la decizia de a nu administra tratament anticoagulant s-a soldat cu o creștere semnificativă a numărului de episoade tromboembolice și a cazurilor de moarte subită la urmărirea pe trei luni¹⁹⁸. Cei mai direcți algoritmi de diagnostic pentru suspiciunea de EP- cu sau fără șoc sau hipotensiune-sunt prezentați în **Figurile 3 și 4**; cu toate acestea este recunoscut faptul că demersul diagnostic al EP suspectate poate varia, depinzând de disponibilitatea unor teste și de expertiza pe care spitalele sau structurile clinice o au în efectuarea anumitor investigații. În consecință, **Tabelul 6** furnizează evidențele necesare pentru algoritmi diagnostici alternativi bazați pe dovezi.

Strategia diagnostică pentru suspiciunea de EP în timpul sarcinii este discutată în secțiunea 8.1.

3.10.1 Suspiciunea de embolie pulmonară cu șoc sau hipotensiune

Strategia propusă este ilustrată în **Figura 3**. Suspiciunea de EP cu risc înalt este o condiție amenințătoare de viață în perspectiva imediată și pacienții care se prezintă cu șoc sau hipotensiune reprezintă o problemă clinică distinctă. Probabilitatea clinică, de regulă, este înaltă și diagnosticul diferențial include disfuncția valvulară acută, tamponada cardiacă, sindromele coronariene acute și disecția de aortă. Investigația inițială cea mai utilă în această situație este ecografia transtoracică efectuată la patul bolnavului, care va aduce dovezi hipertensiunii pulmonare acute și ale disfuncției de VD, dacă EP acută este cauza decompensării hemodinamice a pacientului. La un pacient cu instabilitate hemodinamică marcată, evidențierea ecocardiografică a disfuncției de VD este suficientă pentru a recurge la reperfuție imediată fără alte teste suplimentare. Această decizie poate fi întărită de vizualizarea (rară)

a trombilor la nivelul cavităților drepte^{184,199,200}. Investigații auxiliare la patul bolnavului includ ecografia transesofagiană, care dacă este disponibilă, poate permite vizualizarea directă a trombilor la nivelul arterei pulmonare și a ramificațiilor sale principale^{188,190,201} și ecografia venoasă prin compresie care poate detecta TVP proximală. Imediat ce pacientul poate fi stabilizat prin tratament suportiv, trebuie urmărită confirmarea finală a diagnosticului prin angiografie CT.

3.10.2 Suspiciunea de embolie pulmonară fără șoc sau hipotensiune

Strategia bazată pe angiografia prin tomografie computerizată (Figura 4)

Angiografia prin tomografie computerizată a devenit principala metodă imagistică la nivel toracic pentru investigarea suspiciunii de EP, dar având în vedere că cei mai mulți dintre pacienții suspecți de EP nu au de fapt această boală, angiografia CT nu trebuie utilizată ca investigație de primă linie.

La pacienții care se prezintă în departamentul de urgență, determinarea D-dimerilor plasmatici, combinată cu evaluarea probabilității clinice este prima etapă logică și permite excluderea EP la aproximativ 30% dintre cazuri, cu un risc tromboembolic al pacienților netratați de <1% apreciat la trei luni. Nivelul D-dimerilor nu trebuie măsurat la pacienții cu probabilitate clinică înaltă din cauza valorii predictive negative reduse în această populație²⁰². De asemenea utilitatea lor este mai redusă la pacienții spitalizați deoarece numărul celor care trebuie testați pentru a obține un rezultat negativ relevant clinic este mare.

În majoritatea centrelor, angiografia MDCT este o investigație de a doua linie la pacienții cu nivel crescut al D-dimerilor și o investigație de primă linie la pacienții cu probabilitate clinică înaltă. Angiografia CT este considerată a fi diagnostică pentru EP atunci când evidențiază prezența unui tromb cel puțin la nivelul segmentar al vascularizației arteriale pulmonare. Rezultate fals negative ale MDCT au fost raportate la pacienți cu probabilitate înaltă de EP¹³⁴; totuși această situație este infrecventă, și riscul tromboembolic la trei luni a fost redus în aceste cazuri⁹⁹. De aceea, rămâne controversată atât necesitatea recurgerii la investigații suplimentare cât și natura acestor investigații.

Valoarea ecografiei prin compresie venoasă

În anumite circumstanțe, ecografia prin compresie venoasă își păstrează utilitatea în algoritmul diagnostic al suspiciunii de EP. Ecografia prin compresie venoasă identifică TVP la 30-50% dintre pacienții cu EP^{116,192,193},

și evidențierea unei TVP la un pacient suspectat de EP este suficientă pentru a justifica nevoia de tratament anticoagulant fără a recurge la teste suplimentare¹⁹⁴. Ca urmare, efectuarea ecografiei venoase înainte de CT poate fi o opțiune la pacienții cu contraindicații relative pentru CT cum ar fi insuficiența renală, alergiile la substanța de contrast sau sarcina^{195,196}.

Valoarea scintigrafiei de ventilație-perfuzie

În centrele în care scintigrafia de ventilație-perfuzie este disponibilă, aceasta rămâne o opțiune validă pentru pacienții cu D-dimeri crescuți și contraindicații pentru CT. De asemenea, scintigrafia poate fi preferată tomografiei computerizate pentru evitarea unei iradiere neneesare, în special la femei tinere la care examinarea

CT a toracelui poate crește riscul de cancer de sân pe durata vieții¹³⁹. Scintigrafia de ventilație-perfuzie este diagnostică (fie cu rezultat normal fie cu aspect de probabilitate înaltă) la aproximativ 30-50% dintre pacienții suspecți de EP care se prezintă în departamentele de urgență^{83,94,135,203}. Proporția rezultatelor scintigrafice diagnostice este mai mare la pacienții cu radiografie toracică normală, și acest lucru susține recomandarea de a folosi scintigrafia de ventilație-perfuzie ca prim test imagistic la pacienții tineri²⁰⁴.

Numărul pacienților cu rezultate neconcludente poate fi redus la rândul său luând în considerare probabilitatea clinică⁹⁴. De aceea, pacienții cu rezultat scintigrafic non-diagnostic și cu probabilitate clinică redusă de EP au o prevalență redusă a EP confirmate^{94,157,203}.

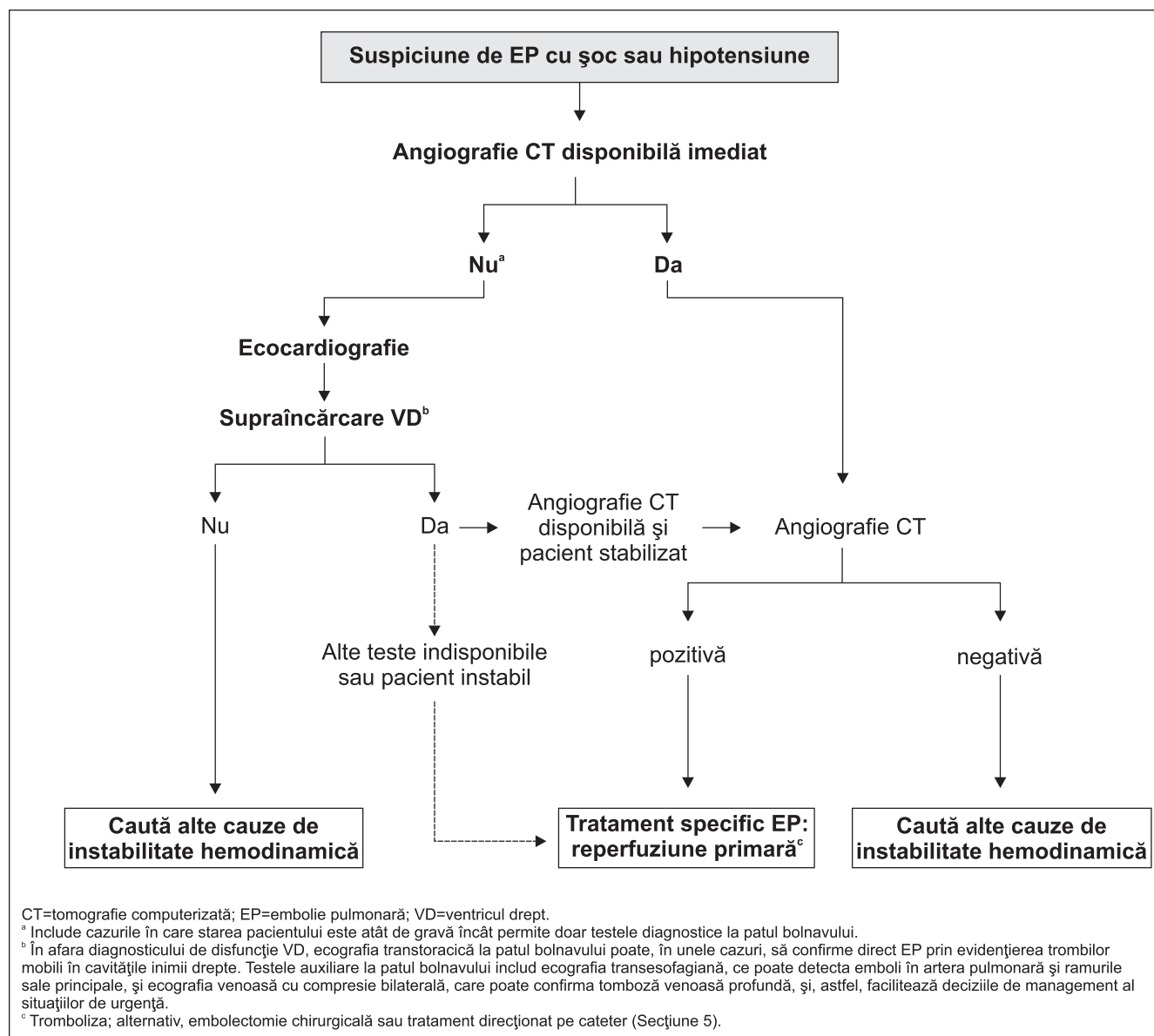


Figura 3. Algoritm de diagnostic propus pentru pacienții cu suspiciune de EP cu risc înalt, de ex. Prezentând șoc și hipotensiune.

Valoarea predictivă negativă a a acestei combinații este în continuare crescută în absența TVP a membrelor inferioare la ecografia prin compresie venoasă. Dacă la un pacient cu probabilitate clinică redusă de EP se obține un rezultat scintigrafic de probabilitate înaltă, poate fi luată în considerare, de la caz la caz, confirmarea diagnosticului prin alte metode.

3.11 Arii de incertitudine

În ciuda progreselor considerabile în diagnosticul EP, persistă câteva arii de incertitudine. Valoarea diagnostică și semnificația clinică a defectelor sub-segmentare la examinarea MDCT este încă în dezbateri^{136,137}. O analiză recentă retrospectivă a două cohorte de pacienți cu suspiciune de EP a arătat o evoluție similară (sub aspectul recurenței și a ratei mortalității la trei

luni) a pacienților cu EP sub-segmentară și a celor cu EP mai proximală; evoluția a fost determinată preponderent de comorbidități²⁰⁵. Definiția EP sub-segmentară necesită încă standardizare și probabil că un defect sub-segmentar unic nu are aceeași relevanță clinică precum trombi multipli cu localizare sub-segmentară.

Există de asemenea tot mai multe dovezi care sugerează diagnosticarea în exces a EP²⁰⁶. Un studiu comparativ randomizat a arătat că deși examinarea CT a detectat mai frecvent EP decât scintigrafia de ventilație-perfuzie, evoluția pacienților la trei luni a fost similară indiferent de metoda de diagnostic folosită¹³⁵. Date provenind din Statele Unite indică o creștere aparentă a incidenței EP după introducerea CT, fără un impact semnificativ asupra mortalității^{207,208}.

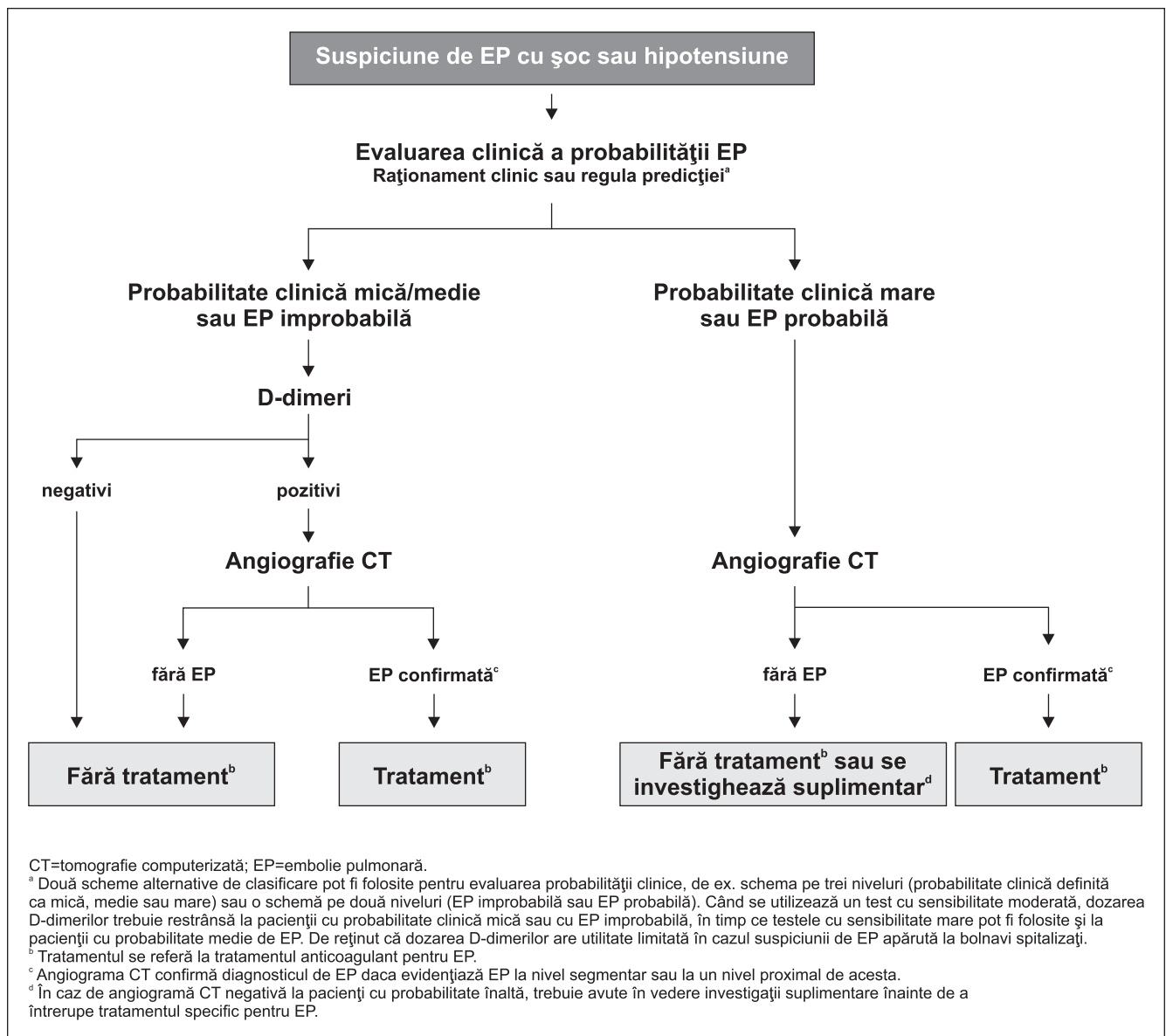


Figura 4. Algoritm propus pentru pacienții cu suspiciune de embolie pulmonară de risc non-înalt.

Unii experți sunt de părere că pacienții la care examinarea CT depistează întâmplător EP (nesuspectată) trebuie tratați¹⁴⁴, în special dacă au cancer și trombi cu localizare proximală, dar lipsesc dovezi solide care să sprijine această recomandare. De asemenea trebuie clarificată valoarea și cost-eficiența ecografiei de compresie venoasă.

În cele din urmă, angiografia CT de "triplă exclude-re" (a bolii coronariene, a EP și a disecției de aortă)

pentru pacienții care se prezintă cu durere toracică non-traumatică pare să detecteze cu acuratețe boala coronariană²⁰⁹. Cu toate acestea, raportul risc-beneficiu a unei asemenea abordări diagnostice (incluzând expunerea crescută la radiații și substanță de contrast) necesită o evaluare minuțioasă, dată fiind prevalența redusă (<1%) a EP și a disecției de aortă în studiile publicate până acum.

Recomandări pentru diagnostic			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Referință^c
Suspiciune de embolie pulmonară cu șoc sau hipotensiune			
În cazul suspiciunii unei embolii pulmonare cu risc înalt, fapt indicat de prezența de șoc sau hipotensiune, se recomandă în scop diagnostic efectuarea de urgență a unui angio-CT sau a unei ecocardiografii transtoracice la pat (în funcție de disponibilitate și de circumstanțele clinice)	I	C	182
La pacienții cu suspiciune de embolie pulmonară cu risc înalt și semne de disfuncție de VD, care sunt prea instabili pentru a efectua angio-CT diagnostic, se poate lua în considerare pentru susținerea diagnosticului de EP efectuarea de ecografe cu compresie venoasă sau ETE pentru evidențierea de posibili trombi la nivelul venelor și/sau în arterele pulmonare, dacă acestea sunt disponibile imediat	IIb	C	188,189
Angiografia pulmonară se poate lua în considerare la pacienții instabili referiți direct către laboratorul de cateterism, în cazul în care coronarografia a exclus un sindrom coronarian acut și EP pare un diagnostic alternativ probabil	IIb	C	
Suspiciune de embolie pulmonară fără șoc sau hipotensiune			
Se recomandă utilizarea criteriilor validate pentru diagnosticul EP.	I	B	198
Evaluarea clinică			
Se recomandă ca strategia de diagnostic să se bazeze pe probabilitatea clinică stabilită fie prin evaluarea clinică, fie printr-un scor de predicție validat.	I	A	92-94, 99,100,104-106
Testul D-dimer			
Determinarea nivelului de D-dimeri plasmatici este recomandată la pacienții din ambulator sau din departamentul de urgență cu probabilitate joasă sau intermediară de EP sau cu EP improbabilă, pentru a reduce numărul investigațiilor imagistice inutile și iradiante, utilizând preferabil un test cu sensibilitate înaltă.	I	A	99,100,112-116, 135
La pacienții cu probabilitate clinică joasă de EP sau cu EP improbabilă, un nivel normal de D-dimeri utilizând un test cu sensibilitate înaltă sau moderată, exclude EP.	I	A	99,100,112-116
La pacienții cu probabilitate intermediară de EP și test cu sensibilitate moderată se vor lua în considerare efectuarea de teste suplimentare.	IIb	C	99,100,105
Determinarea de D-dimeri nu este recomandată la pacienții cu probabilitate înaltă, deoarece un rezultat normal, nu exclude cu certitudine EP, chiar dacă sunt utilizate teste cu sensibilitate înaltă.	III	B	110,111
Angiografie prin CT^d			
Un examen angiografic CT normal exclude EP la pacienții cu probabilitate clinică joasă sau intermediară de EP sau cu EP improbabilă.	I	A	99,113,116,135
Un examen angiografic CT normal poate să excludă cu certitudine EP la pacienții cu probabilitate clinică înaltă sau cu EP probabilă.	IIa	B	99
Angiografia CT ce evidențiază trombi la nivelul ramurilor segmentare ale arterelor pulmonare sau proximal de acestea confirmă EP.	I	B	134
În cazul unor trombi în ramurile subsegmentare sunt necesare investigații suplimentare pentru confirmarea EP.	IIb	C	134
Scintigrafia de ventilație/perfuzie			
O scintigrafia pulmonară de perfuzie normală exclude EP	I	A	83,94,114,135
O scintigrafie ventilație/perfuzie cu probabilitate înaltă confirmă EP	IIa	B	94
O scintigrafie ventilație/perfuzie non-diagnostică poate exclude EP dacă se asociază cu examen negativ la ecografia cu compresie venoasă proximală, la pacienții cu probabilitate joasă de EP sau EP improbabilă.	IIa	B	84,114,135
Ecografie cu compresie venoasă de membre inferioare			
ECV de membre inferioare cu scopul de a decela TVP poate fi luată în considerare la pacienți selecționați, cu suspiciune de EP, pentru a limita efectuarea de teste imagistice suplimentare în cazul unui rezultat pozitiv.	IIb	B	113,114,116
ECV ce evidențiază TVP proximală la un pacient cu suspiciune clinică de EP confirmă EP.	I	B	116,194
Dacă ECV evidențiază doar TVP distală, trebuie luate în considerare investigații suplimentare pentru confirmarea diagnosticului	IIa	B	116
Angiografie pulmonară			
Angiografia pulmonară poate fi luată în considerare în cazul unor discrepanțe între evaluarea clinică și rezultatul testelor imagistice neinvazive.	IIb	C	134
Angiografie RM			
Angiografia RM nu se utilizează pentru excluderea EP.	III	A	171, 177
CT = computer tomografie (angiografie pulmonară) computed tomographic (pulmonary angiography); ECV = ecografie cu compresie venoasă; TVP = tromboză venoasă profundă; angiografie RM = angiografie prin rezonanță magnetică; EP = embolie pulmonară; VD = ventricul drept; ETE = ecocardiografie transesofagiană.			
a Clasa de recomandare			
b Nivel de evidență			
c Referințe bibliografice			
d Se referă la CT multi-detector.			

4. EVALUARE PROGNOSTICĂ

4.1 Parametri clinici

Disfuncția acută a VD este un determinant critic al evoluției EP acute. Astfel, simptomele și semnele de insuficiență cardiacă acută a VD cum sunt hipotensiunea arterială și șocul cardiogen indică un risc înalt de deces precoce. În plus, sincopa și tahicardia – ca de altfel și alți parametri clinici de rutină disponibili, asociați unor afecțiuni preexistente și comorbidităților – sunt corelați unui prognostic nefavorabil pe termen scurt. De exemplu, în *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)*, vârsta >70 de ani, tensiunea arterială sistolică <90 mmHg, frecvența respirațiilor <20/minut, prezența unei neoplazii, a insuficienței cardiace cronice și a bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) au fost identificați a fi factori prognostici⁴⁸. În *Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa (RIETE)*, imobilizarea determinată de o afecțiune neurologică, vârsta >75 ani și prezența cancerului s-au corelat independent cu creșterea riscului de deces în primele trei luni după debutul unui TEV acut⁴⁷. Diagnosticul unei TVP concomitente a fost raportat de asemenea a fi un predictor independent al decesului în primele trei luni după stabilirea diagnosticului²¹⁰.

Diverse reguli de predicție bazate pe parametri clinici s-au dovedit a fi utile în evaluarea prognosticului pacienților cu EP acută. Desigur, indicele de severitate al embolismului pulmonar (PESI, **Tabelul 7**) este până în prezent scorul cel mai bine validat²¹¹⁻²¹⁴. Într-un stu-

dii²¹⁵, PESI a fost mult mai performant decât vechiul scor prognostic Geneva²¹⁶ pentru identificarea pacienților cu o evoluție severă la 30 de zile. Principalul avantaj al scorului PESI constă în identificarea adecvată a pacienților cu un risc redus de deces la 30 de zile (PESI clasa I și II). Un studiu randomizat a utilizat scorul redus al PESI ca un criteriu de includere pentru tratamentul la domiciliu al pacienților cu EP acută²¹⁷.

Ca urmare a complexității PESI original care includea 11 variabile cu pondere diferită, a fost dezvoltată și validată o versiune simplificată a acestuia, cunoscută ca sPESI (**Tabelul 7**)^{218,219}. S-a raportat faptul că, la pacienții cu EP, sPESI cuantifică mai bine prognosticul la 30 de zile decât indexul șocului (definit ca raportul dintre frecvența cardiacă și tensiunea arterială sistolică)²²⁰, și că un PESI simplificat = 0 are cel puțin aceeași acuratețe pentru identificarea pacienților cu risc scăzut ca și parametrii imagistici și biomarkerii de laborator propuși de către Ghidul precedent al SEC²²¹. Combinația dintre sPESI și valoarea troponinei oferă informații prognostice suplimentare²²², în special pentru identificarea pacienților cu risc redus⁷⁶.

4.2 Evaluarea imagistică a ventriculului drept prin examen ecocardiografic sau prin angiografie computer-tomografică

Modificările ecocardiografice care identifică disfuncția VD au fost raportate la ³ 25% dintre pacienții cu EP²²³. Acestea au fost identificate ca predictori independenți ai unei evoluții nefavorabile²²⁴, dar sunt heterogene și s-au dovedit a fi dificil de standardizat²²⁵.

Tabelul 6. Criteriile diagnostice validate (pe baza testelor non-invazive) pentru diagnosticul EP în funcție de probabilitatea clinică la pacienții fără șoc sau hipotensiune arterială

Criteriu diagnostic	Probabilitatea clinică de EP				
	Scăzută	Intermediară	Înaltă	EP improbabilă	EP probabilă
Excluderea EP					
D-dimeri					
Rezultat negativ la teste de mare sensibilitate	+	+	-	+	-
Rezultat negativ la teste de sensibilitate moderată	+	±	-	+	—
Angiografie CT pulmonară					
CT multidetector normal (efectuat izolat)	+	+	±	+	±
Scintigrafie V/Q					
Scintigrafie pulmonară de perfuzie normală	+	+	+	+	+
Scintigrafie pulmonară non-diagnostică și CUS proximal negativ	+	±	-	+	-
Confirmarea EP					
Angiografie CT pulmonară evidențiind cel puțin EP segmentară	+	+	+	+	+
Scintigrafie V/Q cu probabilitate înaltă	+	+	+	+	+
CUS evidențiind TVP proximală	+	+	+	+	+

+ / verde = criteriu diagnostic valid (nu sunt necesare teste ulterioare); - / roșu = criteriu invalid (teste ulterioare obligatorii); ± / galben = criteriu controversat (de luat în considerație efectuarea de teste ulterioare).

a) Probabilitate redusă sau intermediară la scintigrafia pulmonară, conform clasificării PIOPED.

CT = computer-tomografie; CUS = ultrasonografia venoasă proximală cu compresie a membrului inferior; TVP = tromboză venoasă profundă; EP = embolie pulmonară; PIOPED = Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis; V/Q scan = scintigramă de ventilație-perfuzie.

Tabelul 7. PESI original și simplificat		
Parametru	PESI – versiunea originală ²¹⁴	sPESI – versiunea simplificată ²¹⁸
Vârsta	vârsta în ani	1 punct (dacă > 80 ani)
Sex masculin	+ 10 puncte	-
Cancer	+ 30 puncte	1 punct
Insuficiență cardiacă cronică	+ 10 puncte	1 punct
Afecțiune pulmonară cronică	+ 10 puncte	
Frecvența cardiacă ≥110 b.p.m.	+ 20 puncte	1 punct
Tensiunea arterială sistolică <100 mmHg	+ 30 puncte	1 punct
Frecvența respirațiilor >30 rpm	+ 20 puncte	-
Temperatura <36°C	+ 20 puncte	-
Status mental alterat	+ 60 puncte	-
Saturația oxihemoglobinei arteriale <90%	+ 20 puncte	1 punct
Stratificarea riscului*		
Clasa I: ≤65 puncte – risc foarte redus de mortalitate la 30 zile (0-1.6%) Clasa II: 66-85 puncte: risc redus de mortalitate (1.7-3.5%)		0 puncte = risc de mortalitate la 30 zile 1.0% (95% CI 0.0%-2.1%)
Clasa III: 86-105 puncte: risc moderat de mortalitate (3.2-7.1%) Clasa IV: 106-125 puncte: risc înalt de mortalitate (4.0-11.4%)		≥1 punct = risc de mortalitate la 30 zile 10.9% (95% CI 8.5%-13.2%)
Clasa IV: peste 125 puncte: risc foarte înalt de mortalitate (10.0-24.5%)		
b.p.m. = bătăi pe minut; PESI = Pulmonary embolism severity index (Indicele de Severitate al Emboliei Pulmonare). a bazat pe suma punctelor.		

Totuși, în cazul pacienților cu EP stabili hemodinamic, normotensivi, evaluarea ecocardiografică a morfologiei și funcției VD poate fi utilă în stratificarea prognostică.

Cum s-a menționat deja în secțiunea referitoare la diagnosticul EP, modificările ecocardiografice utilizate pentru stratificarea riscului la pacienții cu EP includ dilatarea VD, creșterea raportului dintre diametrele VD-VS, hipokinezia peretelui liber al VD, creșterea vitezei jetului de regurgitare tricuspidiană, reducerea deplasării sistolice a planului inelului tricuspidian sau combinații ale acestora. Meta-analizele efectuate au arătat că disfuncția distolică a VD identificată ecocardiografic este asociată cu o creștere a riscului de deces pe termen scurt la pacienții fără instabilitate hemodinamică, dar valoarea sa predictivă pozitivă globală este redusă (Tabelul 8)^{226,227}. În plus față de identificarea disfuncției VD, examenul ecocardiografic poate identifica prezența unui shunt dreapta-stânga printr-un foramen ovale patent precum și prezența trombilor în cordul drept, ambele modificări fiind asociate cu o creștere a mortalității pacienților cu EP acută^{80,184}.

Incidențele cardiace patru-camere ale angiografiei CT pot detecta dilatarea VD (diametrul tele-diastolic, comparat cu cel al ventriculului stâng). După o serie de studii retrospective precoce²²⁷, valoarea prognostică a dilatării VD pe angiografia CT a fost confirmată de către un studiu prospectiv multicentric de cohortă care a inclus 457 de pacienți (Tabelul 8)²²⁸. Mortalitatea intra-spitalicească și deteriorarea clinică a survenit la 44 pacienți cu și la 8 pacienți fără disfuncție a VD evidențiată prin CT (14,5% vs. 5.2%; p<0.004). Disfunc-

ția VD este un predictor independent al unei evoluții intra-spitalicești nefavorabile, atât în cazul întregului lot analizat (HR 3,5; 95% IC 1,6-7,7; p = 0.002) cât și în cazul pacienților stabili hemodinamic (HR 3,8; 95% IC 1,3-10,9; p = 0.007). O serie de studii suplimentare recente au confirmat aceste rezultate^{229,230}.

4.3 Teste de laborator și biomarkeri

4.3.1 Markerii ai disfuncției ventriculului drept

Supraîncărcarea de presiune a VD este asociată cu o creștere a întinderii miocardice ceea ce conduce la eliberarea peptidului natriuretic cerebral (BNP) și a N-terminal (NT)-proBNP. Nivelele plasmatiche ale peptidelor natriuretice reflectă severitatea afectării hemodinamice și (probabil) a disfuncției VD în EP acută²³¹. O meta-analiză a evidențiat faptul că 51% dintre 1132 pacienți cu EP acută neselectați prezintă la internare concentrații crescute ale BNP sau NT-proBNP. Acești pacienți au un risc de deces precoce de 10% (95% IC 8.0-13) și de evoluție clinică nefavorabilă de 23% (95% IC 20-26)²³².

La pacienții normotensivi cu EP, valoarea predictivă pozitivă a concentrațiilor crescute ale BNP sau NT-proBNP pentru mortalitatea precoce este redusă²³³. Într-un studiu prospectiv, multicentric, de cohortă care a inclus 688 pacienți, concentrația plasmatică a NT-proBNP de 600 pg/ml a fost identificată ca fiind valoarea prag (cut-off) optimă pentru identificarea riscului crescut (Tabelul 8)²³⁴. Pe de altă parte, nivelele joase ale BNP sau NT-proBNP pot identifica pacienții cu o evoluție clinică favorabilă pe termen scurt ca urmare a

Tabelul 8. Rolul modificărilor imagistice și ale testelor de laborator în predicția mortalității precoce în EP acută									
Test sau bio-marker	Valoare prag (cut-off)	Sensibilitate,% (95% IC)	Specificitate,% (95% IC)	VPN,% (95% IC)	VPP,% (95% IC)	OR sau HR (95% IC)	Nr. pacienți	Design-ul studiului (bibliografie)	Observații
Ecocardiografie	Diverse criterii pentru disfuncția VD	74 (61-84)	54 (51-56)	98 (96-99)	8 (6-10)	2.4 (1.3-4.3)	1249	Meta-analiză ²⁷⁶	Evidențierea disfuncției VD pe ecocardiogramă sau pe CT a fost unul dintre
Angiografie CT	VD/VS ≥ 1.0	46 (27-66)	59 (54-64)	93 (89-96)	8 (5-14)	1.5 (0.7-3.4)	383	Meta-analiză ²⁷⁶	criteriile de includere în două studii randomizate care au investigat
	VD/VS ≥ 0.9	84 (65-94)	35 (30-39)	97 (94-99)	7 (5-10)	2.8 (0.9-8.2)	457	Prospectiv, cohortă ²⁷⁸	valoarea trombolizei la pacienții normotensivi cu EP ^{252,253} .
BNP	75-100 pg/ml	85 (64-95)	56 (50-62)	98 (94-99)	14 (9-21)	6.5 (2.0-2.1)	261	Meta-analiză ²³²	Nu a fost definită valoarea cut-off optimă pentru diagnosticul EP
NT-proBNP	600 pg/ml	86 (69-95)	50 (46-54)	99 (97-100)	7 (5-19)	6.3 (2.2-18.3)	688	Prospectiv, cohortă ^{234 e}	NT-proBNP <500 pg/ml a fost unul dintre criteriile de includere într-un studiu mono-braț care a investigat tratamentul la domiciliu în EP ²³⁷ .
Troponina I	Diverse evaluări / valori cut-offc	NR	NR	NR	NR	4.0 (2.2-7.2)	1303	Meta-analiză ²³⁹	Prezența unui test pozitiv a troponinei cardiace a fost unul dintre criteriile
Troponina T	Diverse evaluări / valori cut-offc	NR	NR	NR	NR	8.0 (3.8-16.7)	682	Meta-analiză ²³⁹	unui studiu randomizat care a investigat valoarea trombolizei la pacienții normotensivi cu EP ²⁵³ .
	14 pg/ml	87 (71-95)	42 (38-47)	98 (95-99)	9 (6-12)	5.0 (1.7-14.4)	526	Prospectiv, cohortă ^{76e}	
H-FABP	6 ng/ml	89 (52-99)	82 (74-89)	99 (94-99)	28 (13-47)	36.6 (4.3-304)	126	Prospectiv, cohortă ^{244 e}	

BNP = brain natriuretic peptide (peptidul natriuretic cerebral); CT = computer-tomografie; H-FABP = heart-type fatty acid-binding protein (proteina de legare a acizilor grași de tip cardiac); HR = hazard ratio; VS = ventriculul stâng; VPN = valoarea predictivă negativă; NR = neraportat în bibliografia citată; NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-terminal pro-peptidul natriuretic cerebral); OR = odds ratio; EP = embolia pulmonară; VPP = valoarea predictivă pozitivă; VD = ventriculul drept.

a Tabelul evidențiază rezultatele ale meta-analizelor sau, în absența acestora, a celor mai largi studii prospective de cohortă.

b În majoritatea cazurilor termenul "precoce" se referă la perioada intra-spitalicească sau în primele 30 de zile după evenimentul inițial (the index event).

c În studiile incluse în această meta-analiză, valorile prag (cut-off) pentru testele de determinare a troponinelor cardiace corespund celei de-a 99-a percentile a subiecților normali cu un coeficient de variație <10%.

d Evaluare cu sensibilitate înaltă.

e Aceste studii includ doar pacienți normotensivi și se referă la un rezultat combinat (decesele de orice cauză sau complicațiile cardiovasculare majore).

valorii lor predictive negative înalte^{226,232,235,236}. Pacienții stabili hemodinamic cu nivele reduse ale NT-proBNP pot fi candidați pentru o externare precoce și tratament ambulator²³⁷.

4.3.2 Markerii ai leziunii miocardice

Infarctul transmural al VD, în pofida unor artere coronare permeabile, a fost evidențiat la autopsie în cazul pacienților care au decedat din cauza unei EP masive²³⁸. Concentrațiile crescute ale troponinelor plasmatiche la internare au fost raportate a se corela cu prezența EP și sunt asociate cu un prognostic sever. O meta-analiză cuprinzând un total de 1985 pacienți a evidențiat concentrații crescute ale troponinelor cardiace I sau T la aproximativ 50% dintre pacienții cu EP acută (Tabel 8)²³⁹. Concentrațiile crescute ale troponinelor s-au asociat cu o mortalitate înaltă atât în cazul pacienților neselectați [odds ratio (OR) 9.44; 95% IC 4.14-21.49] cât și a celor hemodinamic stabili [OR 5.90; 95% IC 2.68-12.95], iar aceste rezultate au fost concordante în cazul troponinei I sau T; totuși, alte rapoarte au sugerat o valoare prognostică limitată a creșterii troponinelor în cazul pacienților normotensivi²⁴⁰.

Valoarea predictivă pozitivă raportată a creșterii troponinei în cazul mortalității precoce asociate EP a variat între 12-44%, în timp ce valoarea predictivă negativă este înaltă, indiferent de modalitatea de evaluare și de valorile prag utilizate. Testele cu sensibilitate înaltă recent dezvoltate au ameliorat performanța prognostică a acestui biomarker, în special în ceea ce privește excluderea pacienților cu evoluție nefavorabilă pe termen scurt²⁴¹. De exemplu, într-un studiu prospectiv, multicentric de cohortă incluzând 526 pacienți normotensivi cu EP acută, concentrațiile troponinei T <14 pg/ml, măsurate prin teste cu sensibilitate înaltă, au prezentat o valoare predictivă negativă de 98% pentru identificarea unei evoluții clinice complicate, similară celei oferite de către sPESI⁷⁶.

Proteina de legare a acizilor grași de tip cardiac (*Heart-type fatty acid-binding protein* H-FABP), un marker precoce al leziunii miocardice, are de asemenea valoare prognostică în EP acută^{242,243}. La pacienții normotensivi, nivelele H-FABP din circulație ≥6 ng/ml au o valoare predictivă pozitivă de 28% și o valoare predictivă negativă de 99% pentru o evoluție adversă la 30

de zile (**Tabelul 8**)²⁴⁴. Un scor simplu bazat pe prezența tahicardiei, sincopei și a unui test pozitiv la patul bolnavului pentru H-FABP, oferă informație prognostică similară prezenței disfuncției VD la examenul ecocardiografic^{245,246}.

4.3.3 Alți biomarkeri de laborator (non-cardiaci)

Nivelele crescute ale creatininei serice și reducerea ratei de filtrare glomerulară (calculată) sunt corelate în EP acută cu mortalitatea globală la 30 de zile²⁴⁷. Creșterea nivelelor lipocalinei asociate gelatinei neutrofilelor (neutrophil gelatinase-associated lipocalin -NGAL) și a cistatinului C, ambele indicând leziune renală acută, prezintă de asemenea valoare prognostică²⁴⁸. Creșteri ale concentrațiilor D-dimerilor au fost asociate în unele studii cu o creștere a mortalității pe termen scurt^{249,250}, în timp ce nivelele <1500 ng/ml au valoare predictivă negativă de 99% pentru excluderea mortalității de orice cauză la trei luni²⁵¹.

4.4 Evaluări combinate și scoruri

În cazul pacienților cu EP acută care par în momentul diagnosticului stabili hemodinamic, nici o modificare individuală clinică, imagistică sau de laborator nu s-a demonstrat că ar prezice într-o măsură suficient de înaltă riscul unei evoluții intra-spitalicești nefavorabile încât să justifice efectuarea reperfuziei primare. În consecință, au fost propuse diverse combinații ale modificărilor clinice cu cele identificate prin imagistică sau prin testele de laborator care au fost testate în registre și în studii de cohortă în scopul de a ameliora statificarea riscului^{222,246,254-259}. Relevanța clinică a majorității acestor combinații sau scoruri, în special a celor cu viză terapeutică rămâne a fi încă determinată; totuși, combinația dintre disfuncția VD pe ecocardiogramă (sau pe angiograma CT) cu un test pozitiv pentru troponina cardiacă^{256,260} a fost utilizată ca un criteriu de includere într-un studiu randomizat referitor la tratamentul trombolitic recent publicat²⁶¹, care a înrolat 1006 de pacienți normotensivi cu EP acută. Pacienții tratați prin anticoagulare standard au prezentat o incidență de 5,6% a mortalității sau a decompensării hemodinamice în cursul primelor 7 zile consecutive randomizării²⁵³.

4.5 Strategia de evaluare prognostică

Pentru predicția evoluției precoce (intra-spitalicești sau la 30 de zile) a pacienților cu EP acută, trebuie luate în considerare atât riscul asociat EP, cât și statusul clinic al pacienților și comorbiditățile acestora. Definiția nivelului de risc clinic este prezentată în **Tabelul 9**. Strategiile terapeutice ajustate în funcție de risc și algoritmele recomandate pe baza acestei clasificări sunt dis-

cutate în secțiunea următoare și sumarizate în **Figura 5**.

În etapa de suspiciune clinică, pacienții instabili hemodinamic cu șoc sau hipotensiune arterială vor trebui identificați imediat ca fiind pacienți cu risc înalt (**Figura 2**). Aceștia necesită un algoritm de diagnostic în urgență cum s-a subliniat în secțiunea precedentă și, dacă este confirmat diagnosticul de EP, se va recurge în principal la terapia de reperfuzie farmacologică (sau, alternativ, chirurgicală sau intervențională).

Pacienții fără șoc sau hipotensiune arterială nu au un risc înalt de evoluție precoce nefavorabilă. Se va lua în considerație stratificarea ulterioară a riscului după ce a fost confirmat diagnosticul de EP, deoarece aceasta poate influența strategia terapeutică și durata spitalizării pacientului (vezi secțiunea 5.8). În cazul acestor pacienți, evaluarea riscului va trebui să înceapă prin calcularea unui scor prognostic clinic validat, de preferat PESI sau sPESI, versiunea simplificată, pentru a se diferenția riscul intermediar și cel redus. Aproximativ o treime dintre pacienții cu EP au un risc redus de evoluție precoce nefavorabilă așa cum o indică scorul PESI clasa I sau II, sau PESI simplificat egal cu 0. Pe de altă parte, în registre și în studiile de cohortă, pacienții aflați în clasa III-V PESI prezintă o mortalitate la 30 de zile de peste 24,5%²¹⁴, iar cei cu un scor PESI simplificat >1 o mortalitate la 30 de zile de peste 11%²¹⁸. În consecință, pacienții normotensivi aflați în clasa > III PESI sau cu PESI simplificat >1 pot fi considerați că formează un grup cu risc intermediar. În cadrul acestei categorii, trebuie luate în considerare evaluări ulterioare ale riscului centrate pe statusul VD ca răspuns la supraîncărcarea acută de presiune indusă de EP. Pacienții care prezintă atât disfuncția VD (evidențiată ecocardiografic sau prin angiografia CT), cât și nivele ridicate ale biomarkerilor cardiaci (în particular cu un test pozitiv pentru troponinele cardiace) trebuie clasificați în categoria de risc intermediar-înalt. Așa cum se va discuta mai detaliat în secțiunea următoare, este recomandată o monitorizare atentă a acestor cazuri pentru a permite detectarea precoce a decompensării hemodinamice și a necesității de a se iniția terapia de reperfuzie de salvare²⁵³. Pe de altă parte, pacienții cu aspect normal al VD la examenul ecocardiografic sau angiografia CT și/ sau nivele normale ale biomarkerilor cardiaci aparțin grupului cu risc intermediar-reduc.

Datele provenind din registre și studii de cohortă au sugerat faptul că, pacienții încadrați în clasa I-II PESI sau cu sPESI = 0, dar cu nivele ridicate ale biomarkerilor cardiaci sau cu modificări imagistice de disfuncție a VD, pot fi clasificați în categoria de risc intermediar-

Tabelul 9. Clasificarea pacienților cu EP acută pe baza riscului de mortalitate precoce

Risc de deces precoce	Parametrii și scorurile de risc			
	Șoc sau hipotensiune arterială	PESI clasa III-V sau sPESI >1 ^a	Semne imagistice de disfuncție VD ^b	Biomarkeri cardiaci ^c
Risc înalt	+	(+) ^d	+	(+) ^e
Risc	Intermediat înalt	-	+	ambele pozitive
	Intermediar redus	-	+	doar una pozitivă sau ambele negative
Risc redus	-	-	evaluare opțională: ambele negative	

EP = embolism pulmonar; PESI = Pulmonary embolism severity index (Indicele de Severitate al Embolismului Pulmonar); VD = ventriculul drept; sPESI = simplified Pulmonary embolism severity index (Indicele de Severitate al Embolismului Pulmonar simplificat).

^a PESI clasa III până la V indică un risc de deces la 30 de zile de la moderat până la foarte înalt; sPESI >1 indică un risc înalt de deces la 30 de zile.

^b Criteriile ecocardiografice ale disfuncției ventriculului drept includ dilatarea VD și/sau creșterea raportului dintre diametrele teledistolice ale VD-VS (în majoritatea studiilor, valoarea prag raportată a fost 0.9 sau 1.0); hipokinezia peretelui liber al VD; creșterea vitezei jetului de regurgitare tricuspidiană; sau combinații ale acestora. Pe angiografia computer-tomografică (CT) (incidențe cardiace patru-camere), disfuncția VD este definită ca o creștere a raportului diametrelor teledistolice RV/LV (ventricul stâng) cu o valoare prag de 0.9 sau 1.0.

^c Markerii ai leziunii miocardice (de exemplu, creșterea concentrațiilor plasmatice ale troponinelor cardiace I sau T) sau ai insuficienței cardiace survenite ca rezultat al disfuncției ventriculare drepte (creșterea concentrațiilor plasmatice ale peptidelor natriuretice).

^d În cazul pacienților cu hipotensiune arterială sau cu șoc nu sunt considerate necesare nici calcularea PESI (sau sPESI) nici efectuarea testelor de laborator.

^e Pacienții în clasa I-II PESI sau cu sPESI = 0 dar cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci sau cu semne de disfuncție a VD la explorările imagistice sunt clasificați de asemenea în categoria intermediară cu risc redus. Aceasta se poate aplica în situațiile în care rezultatele explorărilor imagistice și de laborator sunt disponibile înaintea calculării indexului de severitate clinică.

reduc^{76,222,262}. Totuși, efectuarea de rutină a explorărilor imagistice sau de laborator în prezența unui PESI redus sau a unui PESI simplificat = 0 nu este considerată, în prezent, a fi necesară, deoarece nu s-a dovedit faptul că, în aceste cazuri, efectuarea acestor explorări ar avea implicații terapeutice.

Date din registre și din studii de cohortă sugerează faptul că pacienții aflați în clasa I-II PESI sau cei cu scor PESI 0, dar cu creștere a biomarkerilor sau cu semne de disfuncție de VD la testele imagistice, ar trebui, de asemenea, incluși în categoria de risc scăzut-intermediar^{76,222,262}. Cu toate acestea, efectuarea de rutină a testelor imagistice în prezența unui scor PESI scăzut sau, simplificat, un scor PESI 0, nu este considerată necesară, nefiind demonstrat, în aceste cazuri, că această procedură ar avea implicații terapeutice.

5. TRATAMENTUL ÎN FAZA ACUTĂ

5.1. Suportul hemodinamic și respirator

Insuficiența acută a VD, cu scăderea consecutivă a debitului sistemic reprezintă principala cauză de deces la pacienții aflați la risc înalt de EP. De aceea, tratamentul suportiv este vital pentru pacienții cu EP și insuficiență VD. Studii experimentale sugerează faptul că refacerea agresivă a volumului nu este benefică, acest gest ar putea chiar determina decompensarea funcției VD, prin supraelongație mecanică a fibrelor miocardice sau prin mecanism reflex de deprimare a contractilității²⁶³. Pe de altă parte, administrarea unei cantități modeste de lichid (500 ml) ar putea fi utilă pentru creșterea indexului cardiac la pacienții cu EP, index cardiac scăzut și TA normală²⁶⁴.

Utilizarea moleculelor vasopresoare este, deseori, necesară, în paralel cu (sau în așteptarea) reperfuzia

farmacologică, chirurgicală sau intervențională. Nopinefrina pare să amelioreze funcția VD prin efectul direct inotrop pozitiv, dar și prin ameliorarea perfuziei coronariene a VD, prin stimularea receptorilor vasculari periferici alfa, și creșterea TA sistemice. Utilizarea acesteia ar trebui, probabil, să fie limitată doar la pacienții hipotensivi. Pe baza rezultatelor unor studii restrânse, utilizarea dobutaminei și/sau dopaminei ar putea fi luată în calcul la pacienții cu EP, index cardiac scăzut și TA normală; cu toate acestea, creșterea indexului cardiac, peste valorile fiziologice, ar putea agrava dezechilibrul ventilație-perfuzie, prin redistribuirea fluxului din vasele (parțial) obstruate în cele neobstruate²⁶⁵. Epinefrina combină proprietățile benefice ale norepinefrinei și dobutaminei, fără a avea efectele sistemice vadodilatatoare ale celei din urmă, putând, așadar, avea efecte benefice la pacienții cu EP și șoc.

Vasodilatatoarele scad presiunea arterială pulmonară și rezistența vasculară pulmonară, dar rămâne o problemă lipsa de specificitate a acestor droguri pentru vascularizația pulmonară după administrare sistemică (intravenoasă). Conform rezultatelor unor studii clinice de mici dimensiuni, inhalarea de oxid nitric ar putea ameliora statusul hemodinamic și schimburile gazoase, la pacienții cu EP^{266,267}. Date preliminare sugerează faptul că administrarea de levosimendan ar putea restabili cuplajul VD-vascularizație arterială pulmonară, în EP acută, prin combinarea efectului vasodilatator pulmonar, cu creșterea contractilității VD²⁶⁸.

Hipoxia și hipocapnia sunt frecvent întâlnite la pacienții cu EP, dar sunt de intensitate moderată, în majoritatea cazurilor. Prezența unui foramen ovale patent poate agrava hipoxia datorată șuntului, atunci când presiunea atrială dreaptă o depășește pe cea stângă⁸⁰.

Recomandări pentru evaluarea prognosticului			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel de evidență ^b	Referință ^c
Stratificarea inițială a riscului în EP suspiciată sau confirmată - pe baza prezenței șocului sau a hipotensiunii persistente – se recomandă identificarea pacienților la risc înalt de mortalitate precoce	I	B	47,48
La pacienții care nu se află la risc înalt, utilizarea scorurilor de predicție validate clinic, preferabil PESI sau PESIs, ar trebui luate în considerare pentru diferențierea dintre risc scăzut sau intermediar de EP	Ila	B	214,218
La pacienții aflați la risc intermediar, evaluarea ventriculului drept prin ecocardiografie sau CT, și a injuriei miocardice, utilizând biomarkeri de laborator, ar trebui luate în considerare pentru continuarea stratificării riscului	Ila	B	253

CT = tomografie computerizată (angiografie pulmonară); EP = embolie pulmonară; PESI = index de severitate a emboliei pulmonare; PESIs = index de severitate a emboliei pulmonare simplificat;
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referințe

Hipoxia este, de regulă, reversibilă după administrarea de oxigen. Atunci când este necesar suportul mecanic ventilator, trebuie avută în vedere limitarea efectelor adverse hemodinamice ale acestuia. Mai precis, presiunea pozitivă intratoracică indusă de ventilația mecanică poate reduce întoarcerea venoasă și poate agrava insuficiența VD la pacienții cu EP; prin urmare, aplicarea presiunii end-expiratorii pozitive ar trebui bine cântărită. Un volum tidal scăzut (aproximativ 6 ml/kg corp) ar trebui utilizat în încercarea de a menține plato-ul presiunii end-expiratorii <30 cm H₂O.

Dovezi experimentale sugerează faptul că suportul extracorporeal cardio-pulmonar poate fi o manevră eficientă în EP masivă²⁶⁹. Această afirmație este susținută de raportarea de cazuri și serii de pacienți²⁷⁰⁻²⁷².

5.2 Anticoagularea

La pacienții cu EP acută, anticoagularea este recomandată, cu scopul de a preveni atât decesul prematur, cât și tromboembolismul venos recurent sau fatal. Durata standard a anticoagulării ar trebui să fie de cel puțin 3 luni (vezi și Secțiunea 6). În cursul acestei perioade, tratamentul fazei acute constă în administrarea anticoagulantelor parenterale [heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau fondaparinux] timp de 5-10 zile. Administrarea parenterală a heparinei ar trebui suprapusă cu administrarea antagoniștilor vitaminei K (AVK); ca alternativă, aceasta poate fi urmată de administrarea unuia dintre noile anticoagulante orale: dabigatran sau edoxaban. Dacă, în schimb, sunt administrate rivaroxaban sau apixaban, tratamentul oral cu unul dintre acești agenți ar trebui început direct, sau doar după 1-2 zile de administrare de HNF, HGMM sau fondaparinux. În acest ultim caz, tratamentul în faza acută constă într-o doză crescută de anticoagulant, în primele 3 săptămâni (pentru rivaroxaban) sau în primele 7 zile (pentru apixaban).

În unele cazuri, durata anticoagulării de peste 3 săptămâni, sau chiar pe termen nedefinit, ar putea fi necesară pentru prevenția secundară, după cântărirea ris-

cului individual al fiecărui pacient, în ceea ce privește recurențele trombotice vs. riscul hemoragic.

5.2.1. Anticoagularea parenterală

La pacienții cu probabilitate clinică înaltă sau intermediară pentru EP (vezi secțiunea 3), anticoagularea parenterală ar trebui inițiată înaintea obținerii rezultatelor testelor diagnostice. Anticoagularea poate fi inițiată cu anticoagulante parenterale, precum HNF administrată intravenos, sau HGMM ori fondaparinux subcutan. HGMM sau fondaparinux sunt de preferat HNF pentru inițierea anticoagulării în EP, deoarece comportă un risc mai redus de a genera sângerări masive sau trombocitopenie indusă de heparină (TIH)²⁷³⁻²⁷⁶. Pe de altă parte, HNF este administrată la pacienții la care perfuzia primară este recomandată, precum și la cei cu alterare importantă a funcției renale (clearance la creatinină <30 ml/min) sau cu obezitate severă. Aceste recomandări se bazează pe timpul scurt de înjumătățire al HNF, ușurința cu care se monitorizează efectul anticoagulant al acesteia și reversibilitatea rapidă a efectului, cu ajutorul protaminei. Doza de HNF se ajustează pe baza timpului parțial de tromboplastină activată (aPTT; Web Addenda Tabelul II)²⁷⁷.

HGMM aprobate pentru tratamentul fazei acute a EP sunt cuprinse în **Tabelul 10**. HGMM nu necesită monitorizare de rutină, dar determinarea periodică a activității anti-factorului Xa (nivelul anti-Xa) poate fi luată în calcul în timpul sarcinii²⁷⁹.

Valorile de vârf ale activității anti-factorului Xa ar trebui determinate la 4 ore de la ultima administrare injectabilă, precum și la momentul premergător următoarei administrări de HGMM. Valoarea țintă este de 0,6-1,0 UI/mL pentru administrarea de două ori pe zi, și de 1,0-2,0 UI/mL pentru administrarea o dată pe zi²⁸⁰.

Fondaparinux este un inhibitor selectiv al factorului Xa administrat o dată pe zi, sub formă de injecții subcutanate, ajustate în funcție de greutatea corporală, fără necesitatea monitorizării (**Tabelul 10**). La pacienții cu

EP acută fără indicație de terapie trombolitică, fondaparinux s-a asociat cu recurența tromboembolismului venos și cu un risc major de sângerare similar celui obținut la administrarea de HNF²⁸¹. Nu s-au raportat cazuri de TIH asociate administrării de fondaparinux²⁸². Administrarea subcutanată de fondaparinux este contraindicată la pacienții cu afectare renală severă (clearance la creatinină <30 ml/min), pentru că determină creșterea riscului hemoragic. Riscul hemoragic este crescut și la pacienții cu afectare renală moderată (clearance între 30-50 mL/min), și de aceea este necesară reducerea cu 50% a dozei, la acești pacienți²⁸³.

5.2.2 Antagoniștii vitaminei K

Anticoagulatele orale ar trebui inițiate cât mai precoce, preferabil în aceeași zi cu anticoagularea parenterală. Antivitaminele K au reprezentat „standardul de aur” pentru mai bine de 50 de ani, și warfarina, acenocumarolul, fenprocumonul, fenindiona și flunidiona rămân anticoagulatele predominant prescrise pentru EP²⁸⁴. Anticoagularea cu HNF, HGMM sau fondaparinux ar trebui continuată cel puțin 5 zile, sau până când INR (international normalized ratio) are o valoare între 2 și 3, pentru două zile consecutiv²⁸⁵.

Administrarea warfarinei poate începe cu o doză de 10 mg la pacienții sub 60 de ani, fără altă patologie, și cu o doză de 5 mg la vârstnici și la cei spitalizați. Doza zilnică se ajustează în funcție de INR, pe parcursul următoarelor 5-7 zile, cu o țintă a INR între 2 și 3. Testarea farmacogenetică poate crește precizia dozării

warfarinei^{286,287}. Mai precis, variația a două gene este responsabilă pentru mai mult de o treime din variabilitatea dozajului warfarinei. O genă specifică determină activitatea citocromului CYP2C9, izoenzima hepatică care metabolizează S-enantiomerul warfarinei în forma sa inactivă, iar cealaltă genă determină activitatea epoxid reductazei vitaminei K, enzimă care produce forma activă a vitaminei K²⁸⁸. Algoritmii farmacogenetici încorporează genotipul și informația clinică și recomandă dozajul warfarinei în funcție de integrarea acestor date. Un studiu publicat în 2012 demonstrează faptul că, în comparație cu atitudinea uzuală, ghidarea farmacogenetică a dozajului warfarinei a fost urmată de o reducere cu 10% a valorilor INR aflate în afara limitei țintei terapeutice în prima lună, în principal datorită mai rarelor valori ale INR sub 1,5. Această ameliorare a coincis cu o reducere cu 66% a incidenței trombozei venoase profunde²⁸⁹. În 2013, au fost publicate trei mari trialuri randomizate²⁹⁰⁻²⁹². Toate au avut ca endpoint primar, procentul de timp în intervalul terapeutic (TTR) (un surrogat pentru calitatea coagulării) pentru valoarea INR în timpul primelor 4-12 săptămâni de tratament. La 455 de pacienți, ghidarea dozelor de warfarină în funcție de genotip, cu ajutorul unui test point-of-care (aplicat imediat) a determinat o creștere modest semnificativă a TTR în primele 12 săptămâni, în comparație cu regimul fix de încărcare pe parcursul a 3 zile (67,4% vs. 60,3%; p <0,001). Media duratei de timp până la obținerea unui INR terapeutic a fost redusă de la 29 la 21 de zile²⁹². Un alt studiu, pe 1015 pacienți, a comparat încărcarea cu warfarină – analizând datele bazate pe genotip în comparație cu variabilele clinice – cu un regim de încărcare bazat doar pe date clinice; nu s-a observat o ameliorare semnificativă, în niciunul dintre grupuri, în ceea ce privește TTR-ul atins în zilele 4-28 de tratament²⁹¹. Lipsa ameliorării a fost observată și într-un alt studiu, care a inclus 548 pacienți, studiu care a comparat încărcarea cu acenocumarol sau fenprocumon - pe baza genotipării point-of-care (realizate imediat) în combinație cu variabilele clinice (vârstă, sex, înălțime, greutate, administrarea de amiodaronă) – cu un regim de încărcare bazat doar pe date clinice²⁹⁰.

În rezumat, rezultatele trialurilor recente par să indice faptul că testarea farmacogenetică, utilizată asociat parametrilor clinici, nu ameliorază calitatea coagulării. Rezultatele sugerează, de asemenea, faptul că dozarea bazată pe datele clinice ale pacienților ar putea fi superioară regimurilor fixe de încărcare, și demonstrează nevoia de ameliorare a infrastructurii managementului anticoagulării, prin optimizarea pro-

Tabetul 10. Heparine cu greutate moleculară mică și pentazaharide (fondaparinux) aprobate pentru tratamentul emboliei pulmonare

	Cantitate	Interval
Enoxaparină	mg/kg sau 1.5 mg/kg ^a	La fiecare 12 ore 0 dată pe zi ^a
Tinzaparină	175 U/kg	0 dată pe zi
Dalteparină	100 UI/kg ^b sau 200 UI/kg ^b	La fiecare 12 ore ^b 0 dată pe zi ^b
Nadroparină ^c	86 UI/kg sau 171 UI/kg	La fiecare 12 ore 0 dată pe zi
Fondaparinux	5 mg (greutate corporală <50 kg); 7.5 mg (greutate corporală 50-100 kg); 10 mg (greutate corporală >100 kg)	0 dată pe zi

Regimuri administrate subcutanat.

UI = unități internaționale; HGMM = heparine cu greutate moleculară mică.

a Administrarea o dată pe zi a Enoxaparinei în doza de 1.5 mg/kg este aprobată pentru tratamentul EP la pacienții spitalizați în Statele Unite și în unele, dar nu în toate țările europene;

b La pacienții cu cancer, dalteparina este administrată în doza de 200 UI/kgcorp (maxim, 18000 UI) o dată pe zi, timp de o lună, apoi 150 UI/kg, o dată pe zi, timp de 5 luni²⁷⁸. După această perioadă, anticoagularea cu antagoniști ai vitaminei K sau HGMM ar trebui continuată pe termen nedefinit, sau până când neoplazia este considerată vindecată.

c Nadroparina este aprobată pentru tratamentul EP în unele, dar nu în toate țările europene.

cedurilor care leagă determinarea INR cu feed-back-ul pacienților și ajustarea individuală a dozelor.

5.2.3 Noile anticoagulante orale

Design-ul și principalele rezultate ale trialurilor de fază III asupra tratamentului fazei acute și duratei anticoagularii după EP sau TVP cu noile anticoagulante orale (NACO) non-dependente de vitamina K sunt summarize în **Tabelul 11**. În studiul RE-COVER, inhibitorul direct de trombină dabigatran a fost comparat cu warfarina în tratamentul TVP²⁹³. Obiectivul primar a fost incidența la 6 luni a TVP recurente, simptomatice, confirmate obiectiv. În total au fost înrolați 2539 pacienți, 21% doar cu EP, și 9,6% cu EP și TVP. Anticoagularea parenterală a fost administrată pe o durată medie de 10 zile în ambele grupuri. În ceea ce privește eficacitatea end-point-ului, dabigatranul a fost non-inferior warfarinei (HR 1.10; 95% IC 0.65-1.84). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative în ceea ce privește episoadele de sângerare masivă (**Tabelul 11**), dar s-au înregistrat mai puține episoade de sângerare de orice tip cu dabigatran (HR 0,71; 95% IC 0,59-0,85). Studiul geamăn, RE-COVER II 294, a înrolat 2589 pacienți și a confirmat aceste rezultate (rezultatul eficacității primare: RR 1,08; 95% IC 0,64-1,80; sângerări majore: HR 0,69; 95% IC 0,36-1,32) (**Tabelul 11**). Pentru toată populația studiului RE-COVER, HR pentru eficacitate a fost 1,09 (95% IC 0,76-1,57) iar pentru sângerari majore 0,73 (95% IC 0,48-1,11)²⁹⁴.

În trialurile EINSTEIN-DVT și EINSTEIN-PE^{295,296} tratamentul oral cu inhibitorul factorului Xa rivaroxaban (15 mg de 2 ori pe zi, timp de 3 săptămâni, urmat de 20 mg, o dată pe zi) a fost testat în comparație cu enoxaparina/warfarina la pacienții cu tromboembolism venos, utilizând un design randomizat, deschis, de non-inferioritate. Mai precis, EINSTEIN-PE a înrolat 4832 pacienți cu EP acută simptomatică, cu sau fără TVP. Rivaroxaban a fost non-inferior terapiei

standard în eficacitatea outcome-ului primar, reprezentat de TVP recurentă simptomatică (HR 1,12; 95% IC 0,75-1,68). Frecvența cu care s-au înregistrat sângerări majore sau sângerări fără relevanță clinică majoră a fost similară în cele două grupuri de tratament (HR pentru rivaroxaban, 0,90; 95% IC 0,76-1,07) (**Tabelul 11**), dar sângerările majore au fost mai frecvente în grupul tratat cu rivaroxaban, în comparație cu cel supus terapiei standard (1,1% vs. 2,2%, HR 0,49; 95% IC 0,31-0,79).

Studiul *Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy* (AMPLIFY) a comparat tratamentul oral cu inhibitor direct al factorului Xa apixaban (10 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile, urmat de 5 mg, o dată pe zi) cu terapia convențională (enoxaparina/warfarina) la 5395 pacienți cu tromboembolism venos acut, din care 1836 prezentau EP (**Tabelul 11**)²⁹⁷. Outcome-ul primar urmărit a fost reprezentat de tromboembolismul venos recurent simptomatic sau decesul legat de acesta. Principalele outcome-uri de siguranță au fost reprezentate de sângerări majore sau sângerări majore, plus sângerări fără relevanță clinică majoră. Apixaban a fost non-inferior terapiei convenționale pentru eficacitatea outcome-ului primar (risc relativ [RR] 0,84; 95% IC 0,60-1,18). Sângerările majore au fost înregistrate mai puțin frecvent sub tratament cu rivaroxaban, comparativ cu terapia convențională (RR 0,31; 95% IC 0,17-0,55; p <0,001 pentru superioritate) (**Tabelul 11**). Outcome-ul compozit pentru sângerări majore și pentru sângerări fără relevanță clinică majoră a fost înregistrat la 4,3% din pacienții din grupul tratat cu apixaban, comparativ cu 9,7% din grupul supus terapiei convenționale (RR 0,44; 95% IC 0,36-0,55; p <0,001).

Studiul Hokusai-VTE a comparat efectul inhibitorului direct al factorului Xa, edoxaban, cu cel al terapiei convenționale, la 8240 pacienți cu tromboembolism venos (din care 3319 prezentau EP) și care initial au

Recomandări privind metodele imagistice				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Măsurarea indicelui intîmă-medie carotidiană și/sau screeningul pentru plăci de aterom prin ecografie carotidiană ar trebui luate în considerare pentru cuantificarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc moderat.	IIa	B	Puternic	130-132
Măsurarea indicelui gleznă-braț ar trebui luată în considerare pentru cuantificarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc moderat.	IIa	B	Puternic	133-135
Tomografia computerizată pentru calcularea scorului de calciu coronarian ar trebui luată în considerare pentru cuantificarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc moderat.	IIa	B	Slab	136-138
Electrocardiografia de efort poate fi luată în considerare pentru cuantificarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc moderat (incluzând adulții sedentari, în vederea inițierii unui program de exerciții fizice intense) în special când atenția este îndreptată asupra unor markeri non-electrocardiografici cum ar fi capacitatea de efort.	IIb	B	Puternic	46, 139, 140
^a Clasa de recomandare				
^b Nivel de evidență				
^c Bibliografie				

primit heparină, cel puțin 5 zile (Tabelul 11). 298 Pacienților li s-a administrat edoxaban în doză de 60 mg, o dată pe zi (doză redusă la 30 mg, o dată pe zi în cazul unui clearance al creatininei între 30-50 ml/min sau o greutate corporală <60 Kg), sau warfarină. Medicația de studiu a fost administrată pe o perioadă cuprinsă între 3 și 12 luni. Toți pacienții au fost urmăriți timp de 12 luni. Edoxaban a fost non-inferior warfarinei, în ceea ce privește eficacitatea outcome-ului primar, reprezentat de tromboembolismul venos recurent simptomatic sau EP fatală (HR 0,89; 95% CI 0,70-1,13). Outcome-urile principale de siguranță, sângerările majore sau sângerările fără relevanță clinică majoră s-au înregistrat mai puțin frecvent în grupul tratat cu edoxaban (HR 0.81; 95% CI 0,71-0,94; p <0,004 pentru superioritate) (Tabelul 11). La 938 pacienți care au prezentat EP acută și creșterea concentrației NT-proBNP (≥ 500 pg/mL), incidența recurenței tromboembolismului venos recurent a fost de 3,3% în grupul tratat cu edoxaban, și de 6,2% în grupul tratat cu warfarină (HR 0,52; 95% CI 0,28-0,98).

În rezumat, rezultatele studiilor care au utilizat NACO în tratamentul tromboembolismului venos au demonstrat că acești agenți sunt non-inferiori (în termenii eficacității) și posibil mai siguri (în special în ceea

ce privește sângerările) decât terapia standard cu heparină/regim AVK²⁹⁹. În toate trialurile au fost obținute valori crescute ale TTR sub tratament cu AVK. Pe de altă parte, populația de studiu a inclus pacienți relativ tineri, din care foarte puțini prezentau neoplazii. În prezent, NACO pot fi privite ca o alternativă la tratamentul standard. În momentul publicării acestui ghid de practică medicală, rivaroxaban, dabigatran și apixaban sunt aprobate pentru tratamentul tromboembolismului venos în Uniunea Europeană; edoxaban este încă în curs de evaluare. Experiența cu NACO este încă limitată, dar în curs de acumulare. Recomandări practice pentru utilizarea NACO în diferite scenarii clinice, precum și managementul complicațiilor lor hemoragice au fost recent publicate de *European Heart Rhythm Association*³⁰⁰.

5.3 Tratamentul trombolitic

Tratamentul trombolitic al EP acute restabilește perfuzia pulmonară mai rapid decât administrarea singulară a anticoagularii cu HNF^{301,302}. Remiterea rapidă a obstrucției pulmonare duce la reducerea promptă a presiunii și rezistenței arteriale pulmonare, cu ameliorarea concomitentă a funcției VD³⁰². Beneficiile hemodinamice ale trombolizei sunt restrânse la primele câteva

Tabelul 11. Prezentare a trialurilor de fază III utilizând noile anticoagulante orale non-vitamină K dependente (NACO) pentru tratamentul fazei acute și durata anticoagularii standard după TEV

Drog	Trial	Design	Tratament și dozaj	Durata	Pacienți	Eficacitatea outcome-ului (rezultate)	Siguranța outcome-ului (rezultate)
Dabigatran	RE-COVER ²⁹³	Dublu-orb, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg 2x1/zi) a vs. enoxaparin/warfarin	6 luni	2539 pacienți cu TEV acut	TEV recurent sau EP fatală: 2,4% sub dabigatran vs. 2,1% sub warfarină	Sângerări majore: 1,6% sub dabigatran vs. 1,9% sub warfarină
	RE-COVER II ²⁹⁴	Dublu-orb, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg 2x1/zi) a vs. enoxaparin/warfarin	6 luni	2589 pacienți cu TEV acut	TEV recurent sau EP fatală: 2,3% sub dabigatran vs. 2,2% sub warfarină	Sângerări majore: 15 pacienți sub dabigatran vs. 22 pacienți sub warfarină
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT ²⁹⁵	Open-label	Rivaroxaban (15 mg 2x1/zi timp de 3 săptămâni, apoi 20 mg 1x1/zi) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, sau 12 luni	3449 pacienți cu TVP acută	TEV recurent sau EP fatală: 2,1% sub rivaroxaban vs. 3,0% sub warfarină	Sângerări majore sau SRCM: 8,1% sub rivaroxaban vs. 8,1% sub warfarină
	EINSTEIN-PE ²⁹⁶	Open-label	Rivaroxaban (15 mg 2x1/zi timp de 3 săptămâni, apoi 20 mg 1x1/zi) vs. enoxaparin/warfarină	3, 6, sau 12 luni	4832 pacienți cu EP acută	TEV recurent sau EP fatală: 2,1% sub rivaroxaban vs. 1,8% sub warfarină	Sângerări majore sau SRCM: 10,3% sub rivaroxaban vs. 11,4% sub warfarină
Apixaban	AMPLIFY ²⁹⁷	Dublu-orb, double-dummy	Apixaban (10 mg 2x1/zi timp de 7 zile, apoi 5 mg 2x1/zi) vs. enoxaparin/warfarină	6 luni	5395 pacienți cu TVP și/sau EP	TEV recurent sau EP fatală: 2,3% sub apixaban vs. 2,7% sub warfarină	Sângerări majore 0,6% sub apixaban vs. 1,8% sub warfarină
Edoxaban	Hokusai-VTE ²⁹⁸	Dublu-orb, double-dummy	HGMM/edoxaban (60 mg 1x1/zi; 30 mg 1x1/zi dacă clearance-ul creatininei <30-50 ml/min sau greutatea corporală <60 kg) vs. HNF sau HGMM/warfarină	Variabilă, 3-12 luni	8240 pacienți cu TVP și/sau EP	TEV recurent sau EP fatală: 3,2% sub edoxaban vs. 3,5% sub warfarină	Sângerări majore sau SRCM: 8,5% sub edoxaban vs. 10,3% sub warfarină

2x1/zi=de două ori pe zi; SRCM = sângerări fără relevanță clinică majoră; TVP= tromboză venoasă profundă; 1x1/zi = o dată pe zi; EP=embolie pulmonară; HNF= heparină nefracționată; TEV= tromboembolism venos.
a Dozele aprobate pentru dabigatran sunt 150 mg 2x1/zi, și 110 mg 2x1/zi.

zile; la supraviețuitori, diferențele nu mai sunt vizibile la o săptămână după tratament^{301,303,304}. Agenții trombolitici aprobați pentru EP sunt cuprinși în Web Addenda Tabelul III. Contraindicațiile trombolizei sunt cuprinse în Web Addenda Tabelul IV. Regimurile accelerate de administrare în două ore sunt preferate infuziilor prelungite ale agenților trombolitici de primă generație timp de 12-24 ore³⁰⁵⁻³⁰⁸. Reteplaza și desmoteplaza au fost comparate cu activatorul tisular al plasminogenului recombinat (rtPA) în EP acută, cu rezultate similare în ceea ce privește parametri hemodinamici^{309,310}. Tenecteplaza a fost comparată cu placebo la pacienții cu EP risc intermediar^{253,303,311}. În prezent, niciunul dintre acești agenți nu este aprobat pentru utilizarea în EP.

Infuzia cu heparină nefracționată ar trebui oprită în timpul administrării streptokinazei sau urokinazei; ea poate fi continuată în timpul infuziei cu rtPA. La pacienții care primesc HGMM sau fondaparinux în momentul inițierii trombolizei, infuzia cu heparină ar trebui amânată până la 12 ore de la ultima administrare injectabilă de HGMM (administrată de două ori pe zi), sau până la 24 de ore de la ultima administrare de HGMM sau fondaparinux (administrată o dată pe zi). Dat fiind riscul de sângerare asociat trombolizei și eventualitatea necesității de a discontinua efectul anticoagulant al heparinei, pare rezonabil să se continue anticoagularea cu HNF, câteva ore după sfârșitul trombolizei, înainte de a trece la HGMM sau fondaparinux.

Judecând după ameliorarea clinică și ecocardiografică la 36 de ore, 90% dintre pacienți par să răspundă favorabil la tromboliză³¹³. Cele mai multe beneficii sunt observate atunci când tratamentul este inițiat în primele 48 de ore de la debutul simptomatologiei, dar tromboliza poate fi încă eficientă și la pacienți care prezintă simptome de 6-14 zile³¹⁴.

Un articol ce trece în revistă trialurile randomizate realizate până în 2004 a demonstrat că tromboliza poate fi asociată cu o reducere a mortalității sau a EP recurente la pacienții aflați la risc înalt, care prezintă instabilitate hemodinamică evidentă¹⁶⁸. Într-un recent raport epidemiologic, mortalitatea intra-spitalicească atribuită EP a fost mai scăzută la pacienții instabili care au primit terapie trombolitică, în comparație cu cei care nu au fost trombolizați (RR 0,20; 95% CI 0,19-0,22; $p < 0,0001$)³¹⁵. Cele mai multe contraindicații ale trombolizei (Web Addenda, Tabel IV) ar trebui considerate relative la pacienții în condiție amenințătoare de viață, cu EP la risc înalt.

În absența deteriorării hemodinamice la prezentare, beneficiile clinice ale trombolizei au rămas controver-

sate, timp de mulți ani. Într-o comparație randomizată a heparinei vs. alteplază, la 256 pacienți normotensivi cu EP acută și semne de disfuncție VD sau hipertensiune pulmonară – obținute prin examinare clinică, ecocardiografie sau cateterism drept – tratamentul trombolitic (în special tromboliză secundară) reduce incidența necesității tratamentului de urgență (de la 24,6% la 10,2%; $p < 0,004$), fără afectarea mortalității²⁵². Mai recent, a fost publicat trialul *Pulmonary Embolism Thrombolysis* (PEITHO)²⁵³. Acesta a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, care a comparat tromboliza cu un singur bolus de tenecteplază adaptat greutății corporale asociat cu heparină vs. placebo asociat cu heparină. Pacienții cu EP acută erau eligibili pentru studiu dacă prezentau disfuncție de VD, confirmată prin ecocardiografie sau angiografie CT, precum și leziune miocardică, confirmată printr-un test pozitiv pentru troponina I sau T. Au fost înrolați în total 1006 pacienți. Outcome-ul primar, mortalitatea de orice cauză sau decompensarea hemodinamică în primele 7 zile de la randomizare, a fost semnificativ mai redusă pentru lotul cu tenecteplază (2,6% vs. 5,6% în grupul placebo; $p < 0,015$; OR 0,44; 95% CI 0,23-0,88). Beneficiul trombolizei a fost, în principal, demonstrat prin reducerea semnificativă a incidenței deteriorării hemodinamice (1,6% vs. 5,0; $p < 0,002$); mortalitatea de orice cauză la 7 zile a fost scăzută: 1,2% în grupul cu tenecteplază și 0,8% în grupul placebo ($p < 0,43$). Într-un alt trial randomizat, care a comparat HGMM vs. HGMM plus un bolus de tenecteplază la pacienții cu EP și risc intermediar, pacienții tratați cu tenecteplază au prezentat mai puține efecte adverse, o mai bună capacitate funcțională, și o mai bună calitate a vieții la 3 luni³¹¹.

Tratamentul trombolitic comportă un risc masiv de sângerare, inclusiv hemoragie intracraniană. Analiza datelor din trialuri, care au utilizat diverși agenți trombolitici, a raportat incidențe ale hemoragiei intracraniene între 1,9% și 2,2%^{316,317}. Vârsta înaintată și prezența comorbidităților au fost asociate cu un risc mai mare de complicații hemoragice³¹⁸. Trialul PEITHO a demonstrat o incidență de 2% a accidentului vascular cerebral hemoragic după tratamentul trombolitic cu tenecteplază (versus 0,2% în grupul placebo) la pacienții cu risc intermediar de EP. Evenimentele hemoragice majore non-intracraniene au fost, de asemenea, crescute în grupul cu tratat cu tenecteplază, în comparație cu grupul placebo (6,3% vs. 1,5%; $p < 0,001$)²⁵³. Aceste rezultate subliniază nevoia de a ameliora siguranța tratamentului trombolitic la pacienții cu risc crescut de sângerare intracraniană sau de sângerare amenințătoare de

viață. O strategie utilizând doze reduse de rtPA pare să fie sigură în condițiile unei EP „moderate”, într-un studiu care a inclus 121 de pacienți³¹⁹. Un alt trial, pe 118 pacienți cu instabilitate hemodinamică sau „obstrucție pulmonară masivă” a raportat rezultate similare³²⁰. O abordare alternativă ar putea consta în tromboliza locală, pe cateter, ghidată ecografic, folosind doze mici de agent trombolitic (Vezi secțiunea 5.5).

La pacienții cu trombi mobili la nivelul cordului drept, beneficiile trombolizei rămân controversate. Rezultate favorabile au fost raportate de unele studii^{199,200}, dar în alte rapoarte, mortalitatea pe termen scurt depășește 20%, în ciuda trombolizei^{184,321,322}.

5.4 Embolectomia chirurgicală

Prima embolectomie pulmonară chirurgicală realizată cu succes datează din 1924, cu câteva decenii înainte de introducerea tratamentului medicamentos pentru embolie pulmonară. Echipe multidisciplinare, incluzând chirurghi cardiaci, au reintrodus, recent, conceptul de embolectomie chirurgicală pentru EP cu risc crescut, dar și pentru anumite cazuri selecționate de pacienți cu EP cu risc intermediar, mai ales acolo unde tromboliza e contraindicată sau a eșuat. Aceeași embolectomie chirurgicală a fost practică cu succes la pacienții cu trombi la nivelul inimii drepte, migrați sau cu risc de migrare la nivelul septului interatrial prin foramen ovale patent^{323,324}.

Embolectomia chirurgicală reprezintă o procedură chirurgicală relativ simplă. Locul în care se realizează intervenția nu pare să influențeze semnificativ evoluția ulterioară, astfel că pacienții nu ar trebui transferați în centre specializate de Chirurgie cardio-toracică, dacă embolectomia se poate realiza local, cu ajutorul circulației extracorporeale³²⁵. În situații critice, se poate apela la dispozitive de asistare extracorporeală transportabile cu canulare femurală percutană, cu asigurarea circulației și a oxigenării, până la definitivarea diagnosticului^{326,327}. După transferul rapid în sala de operație și inducerea anesteziei și a sternotomiei mediane, trebuie instituit by-pass-ul cardio-pulmonar normotermic. Trebuie evitată clamparea crossei aortice, respectiv cardioplegia³²⁸. Cu incizie bilaterală la nivelul AP, cheagurile pot fi îndepărtate din ambele artere pulmonare, până la nivelul ramurilor segmentare (sub vizualizare directă). Pot fi necesare perioade post-operatorii prelungite de menținere a by-passului cardio-pulmonar și tentative de scoatere de pe by-pass, până la restabilirea funcției ventriculare drepte.

Printr-o abordare multidisciplinară rapidă și individualizarea indicațiilor de embolectomie înainte de

instituirea colapsului hemodinamic, incidența raportată a mortalității perioperatorii se situează sub 6%^{326,328-330}. Tromboliza preoperatorie crește riscul hemoragic, dar nu reprezintă o contraindicație absolută de embolectomie chirurgicală³³¹. Pe termen lung, rezultatele postoperatorii, cu privire la rata de supraviețuire, clasa funcțională, respectiv calitatea vieții, au fost foarte bune (pe seriile publicate)^{327,329,332,333}.

Pacienții care se prezintă cu un episod de EP apărut pe fondul unui istoric îndelungat de dispnee și hipertensiune pulmonară, vor prezenta foarte probabil hipertensiune pulmonară cronică post tromboembolică. Acești pacienți ar trebui transferați într-un centru experimentat de endarterectomie pulmonară (vezi Secțiunea 7).

5.5 Tratamentul intervențional percutan direcționat pe cateter

Obiectivul tratamentului intervențional constă în îndepărtarea trombilor obstructivi din arterele pulmonare principale, pentru a facilita refacerea funcției VD, a ameliora simptomatologia și supraviețuirea¹⁶⁹. Pentru pacienții cu contraindicații absolute de tromboliză, există următoarele opțiuni de tratament intervențional: (i) fragmentarea trombilor cu ajutorul unui cateter pigtail sau a unui cateter cu balon, (ii) trombectomie rheolitică, cu catetere cu dispozitive hidrodinamice, (iii) trombectomie de sucțiune cu catetere de aspirație, respectiv (iv) trombectomie rotațională. Pe de altă parte, pentru aceiași pacienți cu contraindicații absolute de tromboliză pe cale generală venoasă, tromboliza direcționată pe cateter sau tromboliza farmaco-mecanică ar reprezenta opțiunile de ales. O trecere în revistă a dispozitivelor disponibile și a tehnicilor de abord terapeutic intervențional (direcționate pe cateter) în EP este redată în Tabelul V (din Web Addenda)^{169,334}.

O analiză a 35 de studii nerandomizate de tratament intervențional³³⁴, cu un total de 594 de pacienți incluși, a arătat că succesul clinic, definit prin – stabilizarea parametrilor hemodinamici, rezolvarea hipoxiei și supraviețuirea la externare, a fost de 87%. Contribuția intervențiilor mecanice direcționate pe cateter la succesul clinic nu este foarte clară, tocmai datorită faptului că 67% dintre pacienți au primit și tratament trombolitic local. Se poate lua în considerare și eventualitatea raportării unui număr mai mic de complicații majore (2% din totalul intervențiilor), care ar include: deces prin agravarea insuficienței ventriculare drepte, embolizare distală, perforarea arterei pulmonare cu hemoragie pulmonară, complicații hemoragice sistemice, tamponadă pericardică, bradicardie sau tulburări de

conducere, hemoliză, nefropatie de contrast, complicații la locul de puncție¹⁶⁹.

În timp ce anticoagularea cu Heparină are efecte minore asupra ameliorării funcției, dar și asupra dimensiunilor VD, în primele 24-48 de ore³⁰⁴, utilizarea dozelor mici de trombolitic (prin tromboliza direcționată pe cateter) pare să aibă efecte comparabile cu cele ale dozelor standard de trombolitic administrate sistemic, în ceea ce privește o ameliorare similară a performanței VD^{303,335}. Atunci când s-au comparat tratamentul cu Heparină cu tromboliza direcționată pe cateter accelerată ultrasonografic (10mg de t-PA/plămân tratat, timp de 15 ore), într-un trial clinic randomizat pe 59 de pacienți cu EP cu risc intermediar, tromboliza direcționată pe cateter a permis reducerea la 24 de ore a raportului VD/VS (dimensiuni măsurate subanular) față de valorile inițiale, fără creșterea incidenței complicațiilor hemoragice³³⁶.

5.6 Filtrele venoase

Filtrele venoase sunt, de obicei, plasate în porțiunea infrarenală a venei cave inferioare (VCI). Dacă sunt identificați trombi la nivelul venelor renale, plasarea filtrului se va realiza suprarenal. Filtrele venoase sunt indicate la pacienți cu EP acută cu contraindicații absolute de anticoagulare, precum și la cei cu EP recurentă confirmată, în ciuda tratamentului anticoagulant adecvat. Studiile observaționale sugerează faptul că plasarea unui filtru venos ar reduce rata mortalității datorate EP în faza acută^{337,338}, beneficiu posibil obținut cu prețul creșterii riscului de recurență a TEV³³⁸.

Complicațiile asociate montării filtrelor permanente la nivelul VCI nu sunt nici puține, nici rare, dar sunt rareori fatale³³⁹. Complicațiile precoce, de tipul trombozei la locul de inserție, apar în aproximativ 10% din cazuri. Plasarea filtrelor în vena cava superioară se însoțește de risc de tamponadă pericardică³⁴⁰. Complicațiile tardive sunt mai frecvente și includ TVP recurentă, în aproximativ 20% din cazuri, și sindromul post-trombotic, la până la 40% dintre pacienți. Ocluzia VCI afectează circa 22% dintre pacienți la 5 ani, respectiv 33% la 9 ani, în ciuda anticoagulării continue^{341,342}.

Un studiu randomizat cu o perioadă de urmărire de 8 ani a 400 de pacienți cu TVP (cu sau fără EP), în care toți pacienții au primit cel puțin 3 luni tratament anticoagulant inițial, a arătat faptul că pacienții cu filtru permanent la nivelul VCI au prezentat un risc redus de EP recurentă, dar un risc mai mare de TVP recurentă și niciun beneficiu suplimentar pe supraviețuire³⁴¹.

Filtrele non-permanente de la nivelul VCI sunt clasificate în filtre temporare (care se îndepărtează după

câteva zile) și filtre „recuperabile” (care pot fi plasate și lăsate pe perioade mai lungi).

Când se utilizează filtre non-permanente, se recomandă îndepărtarea lor imediat ce se constată eficiența și siguranța anticoagulării. S-a constatat, însă, ca ele sunt frecvent lasate in situ, pe perioade mai lungi, cu o incidență a complicațiilor tardive de cel puțin 10%; aceste complicații tardive includ migrarea filtrului, deformarea sa, penetrarea peretelui venei cave prin capetele filtrului, fracturarea sa, cu embolizarea fragmentelor rezultate, sau tromboza dispozitivului^{343,344}.

Nu există date care să susțină utilizarea de rutină a filtrelor venoase la pacienții cu trombi liberi, flotanți în venele proximale; pe un lot de pacienți cu EP care au primit tratament anticoagulant corespunzător, fără plasare de filtru venos, rata de recurență a fost redusă (3,2%)³⁴⁵. În plus, nu există dovezi care să vină în sprijinul ideii de utilizare a filtrelor de VCI la pacienții programați pentru tromboliză sistemică, embolectomie chirurgicală sau trombendarterectomie pulmonară.

5.7 Externare precoce și tratament ambulator

Când dorim să luăm în considerare externarea precoce a pacienților, rămâne esențială selecția pacienților cu EP cu risc redus de evenimente adverse precoce. Au fost propuse o serie de modele de predicție a riscului (vezi Secțiunea 4)³⁴⁶. Dintre acestea, modelul PESI (Tabelul 7) pare să fie cel mai extensiv validat și utilizat²¹¹⁻²¹⁴. Un trial randomizat a luat în considerare ca și criteriu de includere un scor PESI redus (clasa I sau II) pentru tratamentul în ambulator al EP²¹⁷. Forma simplificată a acestui index (PESIs) are o sensibilitate crescută în identificarea EP cu risc scăzut^{76,221}, dar valoarea sa în selectarea pacienților candidați pentru externare precoce și tratament ambulator nu a fost evaluată direct.

Setul de criterii Hestia cuprinde o serie de parametri clinici care pot fi ușor obținuți la patul bolnavului. Într-un trial de management cu un singur grup, care a utilizat aceste criterii pentru selectarea candidaților pentru tratament la domiciliu, incidența TEV recurentă a fost de 2% (0,8-4,3%) la pacienții cu EP acută externați în decurs de 24 de ore³⁴⁷. Totuși, criteriile Hestia nu au fost încă pe deplin validate.

Valoarea NT-proBNP ca biomarker în selectarea pacienților care pot fi externați și tratați ambulator a fost evaluată într-un singur studiu de management, cu un grup, în care, din 152 pacienți (limita superioară a IC 95%: 2,4%) cu EP definită clinic cu risc foarte scăzut și nivel de BNP de 500 pg/ml, niciunul nu a decedat, respectiv nu a prezentat recurență de TEV sau vreo

complicație hemoragică majoră în timpul celor 3 luni de urmărire²³⁷.

Valoarea metodelor imagistice (ecocardiografie sau TC) pentru excluderea disfuncției VD anterior externării precoce nu a fost evaluată în trialuri clinice.

Tabelul 12 sumarizează design-urile trialurilor clinice recente care au urmărit evoluția la 3 luni a pacienților cu EP care au fost externați precoce sau tratați în ambulator. În ansamblu, proporția pacienților identificați ca eligibili pentru tratament ambulator s-a situat între 13 și 51%³⁴⁸. Două dintre aceste studii au fost randomizate, unul cu pacienți care fie au primit tratament în spital doar 3 zile (după care s-a realizat externarea), fie tratamentul s-a realizat complet în spital³⁴⁹, cel de-al doilea – cu pacienți care au primit tratament anticoagulant în ambulator (pacienții fiind externați în decurs de 24 de ore) sau parțial în spital¹²¹⁷. Primul dintre acestea, un studiu în care s-a utilizat prospectiv o regulă de predicție care să definească riscul scăzut, s-a finalizat prematur, datorită unei incidențe crescute a mortalității pe termen scurt în grupul cu externare precoce; 2 pacienți (2,8%) din acest grup au decedat precoce, unul prin hemoragie gastro-intestinală, celalalt prin stop cardiac, prezentând tromboza la nivelul inimii drepte. Mortalitatea globală a fost de 4,2% în grupul cu externare precoce, față de 8,3% în grupul pacienților tratați în spital³⁴⁹. În cel de-al doilea trial, mai mare, s-a înregistrat un caz de deces nelegat de TEV în fiecare grup de tratament (0,6%); un pacient din grupul tratat în ambulator (0,6%), vs. nici unul din cel de-al doilea grup, a prezentat TEV recurent non-fatal¹²¹⁷. Într-o meta-analiza a 14 studii (majoritatea cohorte), incidența globală a TEV recurent, hemoragiilor majore și mortalității de orice cauză, nu a prezentat diferențe semnificative între pacienții urmăriți, fie ei tratați ambulator, tratați inițial în spital, apoi externați precoce sau tratați complet în spital³⁵¹.

5.8 Strategii terapeutice

Un algoritm recomandat în privința strategiilor terapeutice de urmat în fața EP acute e prezentat în **Figura 5**.

5.8.1 Embolia pulmonară cu șoc sau hipotensiune (embolia pulmonară cu risc crescut)

Pacienții cu EP cu stare de șoc sau hipotensiune prezintă un risc crescut de mortalitate intraspitalicească, mai ales în primele ore de la internare. În afara suportului hemodinamic și respirator, HNF i.v. reprezintă preparatul cu care trebuie începută anticoagularea, HGMM, respectiv Fondaparinux nefiind testate, până în prezent, în situații de hipotensiune și șoc (la debu-

tul lor). Tratamentul de reperfuție primară, în special tromboliza sistemică, reprezintă tratamentul de prima intenție la pacienții cu EP cu risc înalt. La pacienții cu contraindicații de tromboliză – respectiv la cei la care tromboliza a eșuat în ameliorarea status-ului hemodinamic – se recomandă embolectomia chirurgicală, acolo unde ea este disponibilă (din punct de vedere al experienței și dotării corespunzătoare). Ca alternativă la tratamentul chirurgical, abordul percutan direcționat pe cateter poate fi avut în vedere acolo unde el este disponibil (la fel, ca posibilități și experiență). În aceste cazuri, decizia terapeutică trebuie luată de o echipă interdisciplinară, care să includă chirurgul toracic, respectiv cardiologul intervenționist.

5.8.2 Embolia pulmonară fără șoc sau hipotensiune (embolia pulmonară cu risc intermediar sau scăzut)

În majoritatea cazurilor de EP fără alterare hemodinamică, HGMM sau Fondaparinux, administrate s.c. în doze ajustate la greutate, fără monitorizare, reprezintă tratamentul de elecție, cu excepția cazurilor cu afectare renală severă.

Pacienții care nu prezintă stare de șoc sau hipotensiune necesită o stratificare suplimentară a riscului, după confirmarea diagnosticului de EP. Această evaluare a riscului trebuie începută printr-o evaluare cu ajutorul unui scor validat clinic, preferabil PESI sau PESIs.

La pacienții cu risc scăzut în clasa PESI I sau II, și, foarte probabil, și la cei cu PESIs 0 (**Tabelul 9**), poate fi luată în considerare externarea precoce, cu tratament ambulator, dacă acest lucru este considerat fezabil, în funcție de complianța pacientului, suportul familiei/aparținătorilor, respectiv nivelul social. Pentru toți ceilalți pacienți trebuie avută în vedere evaluarea funcției VD prin ecocardiografie (sau angio-CT), respectiv determinarea nivelului troponinelor cardiace.

Pe baza rezultatelor unui studiu randomizat recent publicat²⁵³, respectiv a datelor expuse în secțiunea referitoare la evaluarea prognostică, pacienții cu EP acută, ecocardiografie sau CT indicând prezența disfuncției VD, cu troponine cardiace pozitive, aparțin grupului de risc intermediar-înalt (**Tabelul 9**). Tromboliza sistemică, cu doză completă, ca terapie de reperfuție primară, poate preveni eventuale decompensări hemodinamice/colaps cu risc vital, dar acest beneficiu e contrabalansat de riscul crescut de AVC hemoragic sau de hemoragie non-intracraniană majoră²⁵³. În aceste condiții, tromboliza sistemică nu se recomandă de rutină ca terapie primară la pacienții cu EP cu risc intermediar-înalt, ci doar în cazurile în care apar semne clinice de decom-

Tabelul 12. Design-ul trialurilor multicentrice recente având ca obiectiv tratamentul ambulator al EP acute (modificat după ⁽³⁴⁸⁾)					
Autor	Design	Criterii de includere	Principale criterii de excludere	Pacienți incluși	Tratament
Aujesky ²¹⁷	Open-label Randomizat Non-inferioritate 19 centre (UPU) Externare în decurs de 24h vs tratament în spital	Vârsta ≥ 18 ani EP acută confirmată Clasa PESI I sau II	TA < 100 mmHg Durere necesitând opioide Hemoragie activă sau risc crescut Obezitate severă CCr < 30 ml/min. Istoric de TIH Imposibilitatea realizării trat. în ambulator	344 (după screening-ul a 1557 pacienți)	Ambele brațe: Enoxaparin s.c. de 2x/zi; suprapunerea cu AVK ("precoce")
Otero ²⁴⁹	Open-label Randomizat 9 centre Externare după 3-5 zile vs. trata- ment în spital	Vârsta ≥ 18 ani EP acută confirmată Risc scăzut după regula de predicție clinică Uresandi ²⁵⁰	Instabilitate hemodinamică Troponina T ≥ 0,1 ng/ml Disfuncție VD (ETT) Risc hemoragic crescut Comorbidități severe SO ₂ < 93% BPOC, astm Obezitate extremă	132 (din 1016 pacienți supuși screening-ului)	Ambele brațe: HGMM s.c. cu suprapunerea AVK (din z. 10)
Zondag ²⁴⁷	Cohortă prospectivă 12 centre (UPU) Toți tratați în ambulator, externaji în decurs de 24h	Vârsta ≥ 18 ani EP acută confirmată	Instabilitate hemodinamică Hemoragie activă sau risc crescut Necesar de O ₂ Cl Cr < 30 ml/min. Insuficiență hepatică Istoric de TIH Imposibilitatea realizării tratam. în ambulator	297 (din 581 pacienți supuși screening-ului)	Nadroparin s.c. o dată/zi; suprapunerea AVK (din z. 1)
Agterof ²³⁷	Cohortă prospectivă 5 centre (UPU) Externare în decurs de 24h	Vârsta ≥ 18 ani EP acută confirmată NT-proBNP < 500 pg/ml	Instabilitate hemodinamică Hemoragie activă sau risc crescut Comorbidități severe Durere cu analgezie i.v. Necesar de O ₂ Creatinină > 150 μmol/l Imposibilitatea realizării tratam. în ambulator	152 (din 351 pacienți supuși screening-ului)	HGMM s.c. o dată/zi; suprapunerea AVK („precoce")

TA=tensiune arterială; BPOC=bronhopneumopatie cronică obstructivă; CCr=clearance al creatininei; UPU=unitate de primire a urgențelor; TIH=trombocitopenie indusă de Heparina; HGMM=heparine cu greutate moleculară mică; NT-proBNP=N-terminal pro-peptid natriuretic cerebral; EP=embolie pulmonară; PESI=index de severitate a emboliei pulmonare (vezi tabelul 7); VD=ventricul drept; ETT=ecocardiografie transtoracică; AVK=antagoniști ai vitaminei K.

pensare hemodinamică. Embolectomia pulmonară chirurgicală sau terapia intervențională direcționată pe cateter pot fi considerate ca alternative, proceduri „de salvare” la pacienții cu EP cu risc intermediar-înalt, la care decompensarea hemodinamică pare iminentă, iar riscul hemoragic anticipat sub tratament trombolitic rămâne mare.

Alți markeri biologici, cum ar fi BNP, NT-proBNP și H-FABP, ar deține valoare aditivă prognostică, pe lângă parametrii clinici și imagistici, așa cum arată studiile pe cohorte; implicațiile lor terapeutice nu au fost evaluate, încă, în trialuri prospective.

Pacienții normotensivi din clasa PESI III sau de clasă mai înaltă, sau PESIs cel puțin I, la care ecocardiografia (angio-CT) sau troponinele cardiace sau ambele sunt normale, aparțin grupului de risc intermediar-scăzut. Tratamentul anticoagulant este indicat. Datele existente nu susțin terapia de reperfuție primară. Nu există evidențe care să sugereze că repausul la pat ar avea un efect benefic asupra evoluției clinice a acestor pacienți.

5.9 Zone de incertitudine

Deși un mare număr de studii pe cohorte de pacienți a contribuit la ameliorarea stratificării riscului la

pacienții cu EP confirmată, dar fără risc crescut, atunci când se au în vedere implicațiile clinice ale evaluării prognostice – și în particular alegerea strategiei terapeutice la pacienții cu risc intermediar-înalt – e nevoie de studii suplimentare. Va fi necesară, astfel, o abordare aprofundată asupra următoarelor aspecte: (i) dacă dozele reduse de trombolitic i.v. sunt într-adevăr sigure și eficiente, respectiv (ii) dacă terapia percutană direcționată pe cateter poate evolua, astfel încât să devină larg accesibilă (inclusiv ca preț) și să reprezinte o alternativă terapeutică uzuală. Rezultatele trialurilor de fază III asupra noilor anticoagulante orale utilizate în tratamentul EP și pentru prevenția secundară a TEV par convingătoare. Totuși, este necesară încă, pas cu pas, acumularea unei anumite experiențe clinice cu aceste preparate noi, utilizate în condițiile „lumii reale”. Nu în ultimul rând, sunt necesare alte trialuri de management pentru „cristalizarea” criteriilor care să permită externarea precoce, respectiv tratamentul în ambulator al pacienților cu EP acută cu risc scăzut.

Recomandări de implantare a filtrelor venoase			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel de evidență ^b	Referințe ^c
Filtrul de VCI va fi considerat la cei cu EP acută și contraindicație absolută de anticoagulare	IIa	C	
Filtrul de VCI se recomandă în caz de recurență a EP în ciuda nivelelor terapeutice de anticoagulare	IIa	C	
Folosirea de retina a filtrelor de VCI la pacienți cu EP nu este recomandată	III	A	341, 355

VCI = vena cava inferioară; EP = embolie pulmonară
a Clasa de recomandare
b Nivelul de evidență
c Referințe

6. DURATA ANTICOAGULĂRII

Scopul tratamentului anticoagulant la pacienții cu EP este de a preveni recurența TEV. În majoritatea cazurilor sunt utilizate AVK, în timp ce HGMM sunt preferate la pacienții cu TEV și cancer^{356,357}. Trei noi agenți anticoagulanți orali au fost evaluați în tratamentul pe termen lung al TEV. Majoritatea studiilor axate pe tratamentul anticoagulant pe termen lung pentru TEV au inclus pacienți cu TVP, cu sau fără EP, și numai un singur studiu s-a axat în special pe pacienții cu EP³⁵⁸. Incidența TEV recurent nu depinde de manifestarea clinică

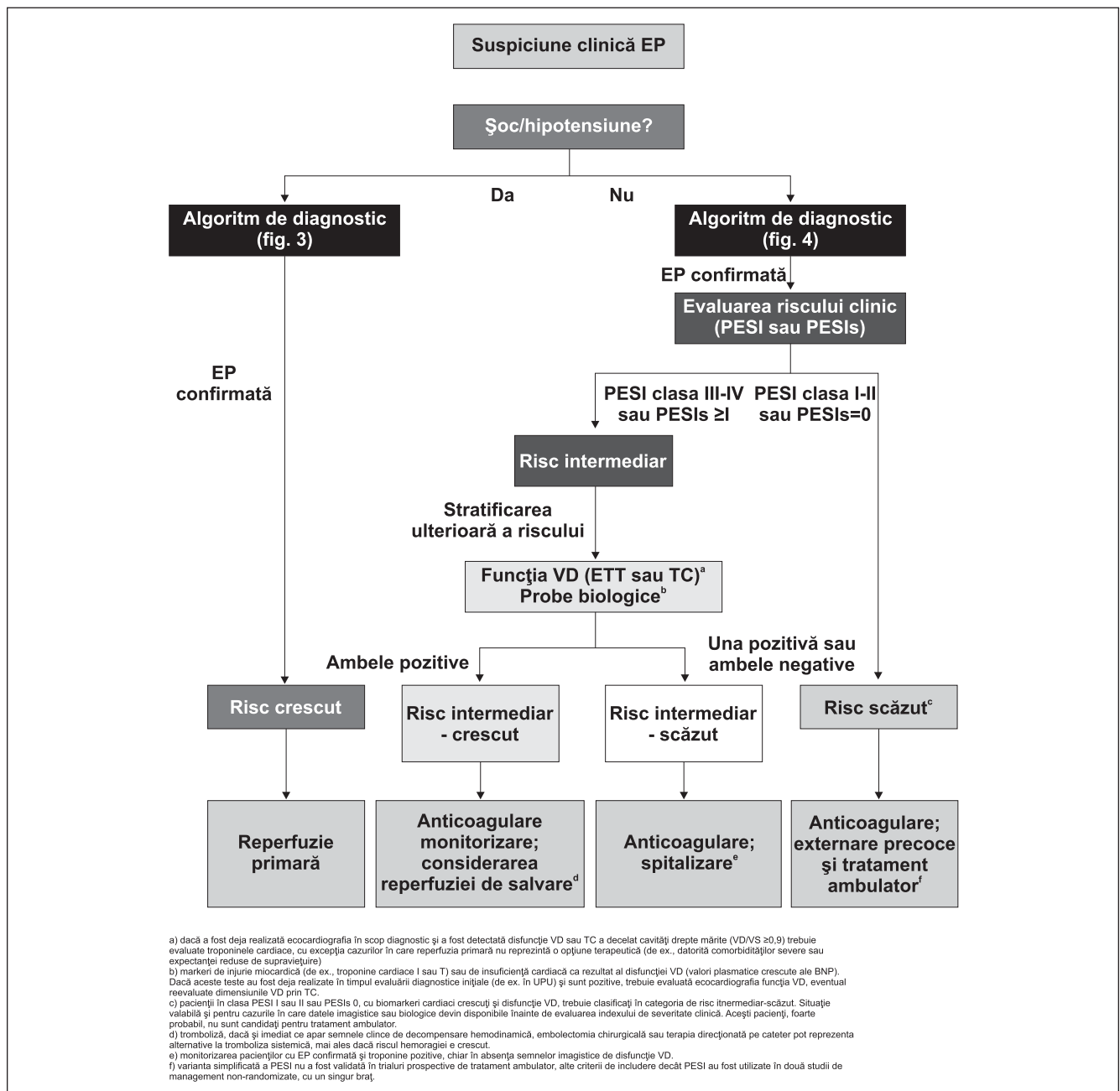


Figura 5. Strategii de management în EP acută în funcție de risc (vezi Tabelul 9 pentru definirea categoriilor de risc).

Recomandări de tratament în faza acută			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel de evidență ^b	Referințe ^c
EP cu șoc sau hipotensiune (risc înalt)			
Anticoagularea intravenoasă cu HNF trebuie inițiată imediat la pacienții cu EP cu risc înalt	I	C	
Terapia trombolitică este recomandată	I	B	168
Embolectomia pulmonară chirurgicală este recomandată la cei la care tromboliza este contraindicată sau a eșuat	I	C	313
Tratamentul trombolitic direct pe cateter poate fi o alternativă la embolectomia chirurgicală la cei la care tromboliza sistemică (doză întregă) este contraindicată sau a eșuat ^d	IIIa	C	
EP = embolie pulmonară; HNF= Heparină nefracționată; a Clasa de recomandare; b Nivelul de evidență; c Referințe; d Dacă este disponibilă local			

Recomandări de tratament în faza acută			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel de evidență ^b	Referințe ^c
EP fără șoc sau hipotensiune (risc intermediar sau scăzut)			
Anticoagulare: combinație de tratament injectabil cu AVK			
Se recomandă începerea imediată a terapiei anticoagulante injectabile la pacienții cu probabilitate înaltă sau intermediară de EP (în timp ce continuă testele diagnostice)	I	C	352
HGMM sau Fondaparinux reprezintă forma recomandată de terapie anticoagulantă injectabilă în faza acută pentru majoritatea pacienților	I	A	273, 274, 281, 353
În paralel cu anticoagularea injectabilă, trebuie începută administrarea AVK, cu INR țintă de 2,5 (între 2 și 3)	I	B	352, 354
Anticoagulare: noile anticoagulante			
Rivaroxaban (15 mg x2/zi pentru 3 săptămâni, urmat de 20 mg/zi) poate fi o alternativă la combinația între anticoagularea injectabilă și cea cu AVK	I	B	296
Apixaban (10 mg x2/zi pentru 7 zile, apoi 5 mgx2/zi) poate fi folosit ca alternativă la combinația între anticoagularea injectabilă și cea cu AVK	I	B	297
Dabigatran (150 mg x2/zi sau 110 mgx2/zi pentru cei > 80 ani sau cei cu tratament cu Verapamil) poate fi folosit ca o alternativă la tratamentul cu AVK după anticoagularea injectabilă din faza acută	I	B*	293, 294
Edoxaban* poate fi administrat ca alternativă la tratamentul cu AVK după terapia anticoagulantă din faza acută	I	B	298
Noile anticoagulante orale (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban) nu sunt recomandate la pacienții cu insuficiență renală severă ^f	III	A	293, 295-298
Tratament de reperfuție			
Tromboliza sistemică de retina nu este recomandată la pacienții fără șoc sau hipotensiune	III	B	253
Se recomandă monitorizarea atentă la pacienții cu EP cu risc intermediar-înalt pentru detecția precoce a decompensării hemodinamice și inițierea imediată a terapiei de reperfuție "de salvare"	I	B	253
Tromboliza trebuie considerată la cei cu EP cu risc intermediar-înalt și decompensare hemodinamică	IIa	B	252, 253
Se recomandă embolectomia pulmonară la pacienții cu EP cu risc intermediar-înalt la care se estimează risc de sângerare sub terapie trombolitică ^g	IIb	C	
Administrarea tromboliticului direct pe cateter trebuie considerate la pacienții cu EP cu risc intermediar-înalt la care se estimează risc de sângerare sub terapie trombolitică sistemică ^g	IIb	B	336
Externare și tratament în ambulator			
Se poate lua în considerare externarea rapidă și continuarea tratamentului în ambulator la pacienții cu EP cu risc scăzut la care poate fi asigurată îngrijirea și terapia anticoagulantă la domiciliu	IIa	B	217,237, 347, 349
*ATENȚIE: Edoxaban este încă studiat privind tratamentul tromboembolismului venos în Uniunea Europeană HGMM = Heparină cu greutate moleculară mică, EP = Embolie pulmonară, AVK = antitrombotice a Clasa de recomandare b Nivelul de evidență c Referințe d Vezi tabelul 7 pentru definirea categoriilor de risc e RE-COVER și RE-COVER II sunt considerate trialuri mari f Clearance la creatinină <30 mL/min pentru rivaroxaban, dabigatran și edoxaban și <25 mL/min pentru apixaban g Dacă este disponibilă local			

a primului eveniment (de exemplu, aceasta este similară după EP și după TVP); cu toate acestea, la pacienții care au prezentat inițial EP, TEV recurentă se prezintă mai frecvent ca EP simptomatică în timp ce, la pacienții care au suferit inițial TVP, TEV tinde să reapară mai frecvent ca TVP³⁵⁹.

Studiile clinice au evaluat diverse durate ale tratamentului anticoagulant pentru TEV. Principalele concluzii ale acestor studii au fost (i) pacienții cu EP ar trebui să

primească cel puțin 3 luni de tratament anticoagulant, (ii) după întreruperea tratamentului anticoagulant, riscul de recurență dacă anticoagulante sunt oprite după 6 sau 12 luni este considerat similar cu cel de al opririi după 3 luni și (iii) tratamentul cu durată nedeterminată reduce riscul de TEV recurent cu aproximativ 90%, dar acest beneficiu este parțial diminuat de riscul anual de hemoragii majore de peste 1%, asociat tratamentului anticoagulant³⁶⁰⁻³⁶³. În general, AVK sunt foarte eficien-

te în prevenirea apariției recurențelor TEV în timpul tratamentului, dar ele nu elimina riscul de recurență ulterioară după întreruperea tratamentului^{361,362}. Astfel, tratamentul anticoagulant va fi întrerupt atunci când riscul hemoragic asociat tratamentului anticoagulant și inconvenientul de a continua tratamentul depășesc riscul apariției unui episod de TEV recurent.

Cancerul activ este un factor de risc major pentru recurența TEV, rata de recurență fiind de aproximativ 20% în primele 12 luni după primul eveniment^{364,365}. Prin urmare, pacienții cu cancer sunt candidați pentru tratament anticoagulant pe perioadă nedeterminată după un episod inițial de EP. Într-un studiu randomizat care a inclus pacienți cu TVP și cancer, dalteparina ca HGMM, administrată în doză de 200 U/kg o dată pe zi timp de 4-6 săptămâni, urmată de 75% din doza inițială administrată o dată pe zi timp de până la 6 luni, a fost mai eficientă decât warfarina în prevenirea recurenței TEV²⁷⁸. În consecință, se recomandă tratament cu HGMM pe o durată de cel puțin 3-6 luni pentru pacienții cu TEV și cancer (a se vedea secțiunea 8.2). Există evidențe incerte privind administrarea tratamentului optim după primele 6 luni, dar tratamentul cu HGMM sau VKA se recomandă atâta timp cât boala este considerată activă.

Cu excepția pacienților cu cancer, riscul de recurență a TEV după întreruperea tratamentului este legat de caracteristicile primului episod de TEV. Un studiu care a urmărit pacienți cu un prim episod de EP acută a constatat că rata de recurență după întreruperea tratamentului a fost de aproximativ 2,5% pe an de la episodul de EP asociat cu factori de risc reversibili, comparativ cu 4,5% pe an după un episod de EP neprovocată (neasociată cu factori de risc reversibili)³⁵⁸. S-au observat rezultate similare și în alte studii prospective la pacienții cu TVP³⁶⁰. Rata de recurență poate fi mai mare, de până la 10%, în primul an după întreruperea tratamentului anticoagulant. După cum s-a menționat în introducere, TEV este considerat a fi "provocat" în prezența unui factor de risc temporar sau reversibil (cum ar fi o intervenție chirurgicală, traumatisme, imobilizare, sarcina, utilizarea contraceptivelor orale sau a terapiei de substituție hormonală) la momentul diagnosticului, și "neprovocat" în absența acestora. Pentru pacienții cu EP provocată, tratamentul cu un AVK timp de 3 luni este preferabil unei perioade mai scurte. Nu este recomandat, în general, tratamentul ce depășește 3 luni cu condiția să nu mai existe un factor de risc tranzitor³⁵⁸.

Evaluarea riscului de recurență la pacienții cu EP neprovocată este mult mai complexă⁵⁴⁻⁵⁶. Următorii factori de risc pot facilita identificarea pacienților cu risc

relativ ridicat de recurență, pe termen lung (1,5-2,0): (i) unul sau mai multe episoade anterioare de TEV, (ii) sindromul anticorpilor antifosfolipidici, (iii) trombofilie ereditară și (iv) tromboză reziduală în venele proximale. Un factor de risc suplimentar pentru recurența după un episod de EP a fost raportat ca fiind persistența disfuncției VD la externare, evaluată ecocardiografic³⁶⁶. Pe de altă parte, un test D-dimer negativ la o lună de la întreruperea tratamentului cu VKA s-a dovedit a fi un factor protectiv împotriva recurenței TEV (RR 0,4)³⁶⁷.

Dintre pacienții cu trombofilie moleculară, pacienții cu lupus, cei cu un deficit confirmat de proteină C sau proteină S, precum și pacienții homozigoți cu factor V Leiden sau homozigoți pentru protrombina G20210A (PTG20210A), pot fi candidați pentru tratament anticoagulant pe o perioadă nedeterminată după un prim episod de TEV neprovocat. Nu s-a dovedit până în prezent beneficiul clinic al tratamentului anticoagulant prelungit în cazul purtătorilor heterozigoți de factor V Leiden sau PTG20210A.

Nu sunt evaluate în mod corespunzător nici scorurile privind riscul hemoragic pentru pacienții care primesc tratament anticoagulant pentru TEV. Bazat pe dovezile disponibile în prezent, factorii de risc pentru sângerare includ: (i) vârsta înaintată (în special >75 ani), (ii) hemoragie în sfera gastrointestinală în antecedente (în special în cazul în care nu este asociată cu o cauză reversibilă sau tratabilă), (iii) accident vascular cerebral, fie hemoragic, fie ischemic, (iv) boli renale sau hepatice cronice, (v) tratamentul antiplachetar concomitent (de evitat, dacă este posibil), (vi) alte boli acute sau cronice grave, (vii) control anticoagulant deficitar și (viii) monitorizarea sub-optimală a tratamentului anticoagulant.

Având în vedere în permanență evaluarea riscului de reapariție a TEV și a riscului hemoragic, pacienții cu EP neprovocată ar trebui să primească tratament cu VKA pentru cel puțin 3 luni. După această perioadă, tratamentul anticoagulant pe perioadă nedeterminată trebuie luat în considerare doar la pacienții cu un prim episod de TVP proximală neprovocată sau EP neprovocată și un risc scăzut de sângerare, cu condiția că aceasta conduită terapeutică să fie în concordanță cu preferința pacientului. De reținut că termenul «anticoagulare pe perioadă nedeterminată» nu este sinonim cu «tratament pe tot parcursul vieții»; această termen indicând strict faptul că durata tratamentului nu poate fi definită la trei luni de urmărire după evenimentul acut. La acești pacienți, opțiunea de a întrerupe tratamentul anticoagulant ar trebui reevaluată periodic, pe baza

unui echilibru dinamic între riscul de recidivă și riscul hemoragic. Se recomandă tratament anticoagulant pe tot parcursul vieții pentru majoritatea pacienților cu un al doilea episod de TVP sau EP neprovocată.

Două studii recente care au inclus în total 1224 de pacienți care au primit tratament cu aspirină pe termen lung (după încetarea tratamentului anticoagulant oral standard), au arătat că această conduită terapeutică a fost asociată cu o reducere cu 30-35% a riscului de recidivă după TVP și/sau EP neprovocată^{368,369}. Aceasta corespunde cu mai puțin de jumătate din reducerea riscului realizată de tratamentul anticoagulant oral; pe de altă parte, ratele de sângerare asociate tratamentului cu aspirină au fost reduse (**Tablelul 13**).

6.1. Noi anticoagulante orale pentru tratamentul extins

Trei NACO au fost evaluate pentru tratamentul extins al pacienților cu TVP: dabigatran, rivaroxaban și apixaban. În toate aceste studii, pacienții cu EP reprezintă aproximativ o treime din întreaga populație inclusă în studiu, în timp ce două treimi au fost reprezentate de pacienții cu TVP, dar fără semne clinice evidente pentru EP. Pentru a fi incluși în studiu, pacienții trebuiau să fi parcurs faza tratamentului inițial și pe termen lung cu anticoagulante. Design-ul și principalele concluzii ale studiilor recente realizate pe anticoagularea extinsă sunt cuprinse în **Tablelul 13**. Dabigatran a fost comparat cu warfarina sau cu placebo în două studii diferite.

În studiul RE-MEDY, 2866 pacienți au fost randomizați pentru a primi dabigatran 150 mg de două ori pe zi, sau warfarină (INR 2-3). Dabigatran nu a fost inferior warfarinei în prevenirea recurențelor simptomatice în cazul TEV confirmat sau în cazurile de deces determinat de TEV (HR 1,44; 95% CI 0,78-2,64; p = 0,01 pentru non-inferioritate)³⁷⁰. Rata sângerărilor majore a fost de 0,9% la pacienții care au primit dabigatran în raport cu 1,8% în cazul pacienților care au primit warfarină (HR 0,52; 95% CI 0,27-1,02). În studiul RE-SONATE, 1353 pacienți au fost randomizați cu dabigatran sau placebo pentru o anticoagulare suplimentară pe o perioadă de 6 luni³⁷⁰. Dabigatranul a fost asociat cu o reducere de 92% a riscului în cazul TEV simptomatic recurent sau în caz de deces inexplicabil (HR 0,08; 95% CI 0,02-0,25). Un procent de sângerări majore de 0,3% a fost observat în grupul de studiu care a primit dabigatran vs. 0% în grupul placebo; Sângerările majore sau sângerările CRNM au apărut la 5,3% și respectiv 1,8% dintre pacienți (HR 2,92; 95% CI 1,52-5,60)³⁷⁰.

Studiul randomizat dublu-orb EINSTEIN Extensi-on, a evaluat eficacitatea și siguranța administrării rivaroxabanului pentru tratamentul prelungit al VTE²⁹⁵. Un tratament suplimentar de 6 sau 12 luni cu rivaroxaban (20 mg odată pe zi) a fost comparat cu placebo la pacienții care au finalizat 6-12 luni de tratament anticoagulant pentru un prim episod de TEV. Rivaroxabanul a avut eficiență superioară comparativ cu placebo pentru prevenirea TEV recurente (1,3% vs. 7,1%, HR 0,18,

Tablelul 13. Studii clinice privind tratamentul prelungit în tromboembolismul venos

Studiu	Substanța activă ^a	Comparator	Design	Reducerea preconizată	Durata tratamentului	Nr. Pacienți inrolați	Rata de TEV în grupul control	Reducerea riscului pentru recurențele TEV	Sângerare majoră sau CRNM în grupul activă
RE-SONATE ³⁷⁰	Dabigatran 150 mg b.i.d.c	Placebo	Superior	70%	6 luni	1343	5.6%	92%	5.3%
RE-MEDY ³⁷⁰	Dabigatran 150 mg b.i.d.c	Warfarină (INR 2-3)	Non-inferior	Creștere absolută <2.8	18-36 luni	2856	1.3%	Diferență de risc, 0,38% vs. AVK	5.6% (vs. 10.2% în grupul care a primit warfarină)
EINSTEIN Ext ²⁹⁵	Rivaroxaban 20 mg zilnic	Placebo	Superior	70%	6-12 luni	1196	7.1%	82%	6%
AMPLIFY Ext ³⁷¹	Apixaban 5.0 mg b.i.d.	Placebo	Superior	41%	12 luni	2486	8.8%	80%	4.2%
	Apixaban 2.5 mg b.i.d. ^d							81%	
									3%
WARFASA ³⁶⁸	Aspirină	Placebo	Superior	40%	≥ 24 luni	402	11.2% b	40%	1% b
ASPIRE ³⁶⁹	Aspirină	Placebo	Superior	30%	4 ani (actual 27 luni)	822	7.5%b	20%	1.7%b

b.i.d.=de două ori pe zi; CRNM=relevanță clinică non-majoră; SD=deviație standard; AVK=antagoniști ai vitaminei K; TEV=tromboembolism venos.

a Activ reprezintă în tabel trombina sau factorul Xa (sau aspirina), care au fost testate; grupul martor a primit, de asemenea, anticoagulant (un antagonist al vitaminei K), în unele din studii.

b Incidența pacienților într-un an;

c Dozele aprobate doze de dabigatran sunt 150 mg de două ori pe zi și 110 mg de două ori pe zi;

d Aceasta este doza aprobată de apixaban pentru tratamentul prelungit.

95% CI 0,09-0,39). Sângerările majore non-fatale s-au înregistrat la 0,7% dintre pacienții din grupul cu rivaroxaban față de nici unul în grupul tratat cu placebo. Incidența sângerărilor majore sau sângerărilor CRNM a fost de 6,0% în grupul care a primit rivaroxaban și 1,2% în grupul placebo (HR 5,19; 95% CI 2,3-11,7).

AMPLIFY Extension a fost un studiu dublu-orb, în care pacienții cu TEV au fost randomizați pentru a primi două doze diferite de apixaban (2,5 mg sau 5 mg de două ori pe zi) sau placebo³⁷¹. Pacienții au fost eligibili pentru includerea în studiu dacă a existat o evaluare clinică în ceea ce privește continuarea sau încetarea tratamentului anticoagulant. Medicația de studiu a fost administrată pe o perioadă de 12 luni. Recurențele simptomatice de TEV sau de decesul de orice cauză au apărut la 11,6% dintre pacienții care au primit placebo față de 3,8% la cei care au primit 2,5 mg de apixaban (HR 0,33 vs. placebo; 95% CI 0,22-0,48) și 4,2% la pacienții care au primit 5 mg apixaban (HR 0,36 vs. placebo; 95% CI 0,25-0,53). Rata de sângerare majoră a fost de 0,5% în grupul placebo, 0,2% în grupul care a primit 2,5 mg apixaban, și 0,1% în grupul care a primit 5 mg apixaban; sângerări majore sau sângerări CRNM au fost înregistrate în 2,7%, 3,2% (HR 1,20 vs. placebo; 95% CI 0,69-2,10) și respectiv 4,3% dintre pacienți (HR 1,62 vs. placebo; 95% CI 0,96-2,73).

În concluzie, rezultatele studiilor ce au utilizat ACON în tratamentul extins al TEV sunt în conformitate cu cele ale studiilor care au testat acești agenți în tratamentul fazei acute și cu durata standard a tratamentului anticoagulant după EP sau TEV (discutat în secțiunea anterioară). Studiile arată că ACON sunt

eficiente (în ceea ce privește prevenirea recurențelor simptomatice sau fatale ale TEV) și sigure (în special din punctul de vedere al sângerărilor majore) - probabil mai sigure decât tratamentul standard cu standard VKA.

7. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ TROMBOEMBOLICĂ CRONICĂ

Hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică (HPTC) este o boală debilitantă cauzată de obstrucția cronică a ramurilor mari ale arterelor pulmonare. Deși nu este cunoscută prevalența și incidența anuală exactă a HPTC, datele din Regatul Unit sugerează că această condiție se poate produce la aproximativ cinci persoane la un milion de locuitori pe an³⁷⁸.

Conform Ghidului de hipertensiune pulmonară (HP) din 2009 al Societății Europene de Cardiologie³⁷⁹, și a clasificării recente a HP³⁸⁰, HPTC este menționată ca un subgrup distinct (grupul 4).

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică a fost raportată ca fiind o complicație pe termen lung a EP, cu o incidență cumulativă raportată de 0,1-9,1% în primii doi ani după un eveniment EP simptomatic³⁸¹. Marja mare de eroare se datorează, probabil biasurilor de raportare, absenței simptomelor precoce, precum și dificultății de a diferenția episoadele de EP acut "adevărate" de episoadele de EP acut suprapuse pe HPTC pre-existentă. Screening-ul de rutină pentru HPTC după EP nu este susținut de dovezile actuale, iar un număr semnificativ de cazuri HPTC se dezvoltă în lipsa unor EP acute precedente.

Recomandări pentru durata anticoagulării după embolia pulmonară			
Recomandari	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Pentru pacienții cu EP secundar unui factor de risc tranzitoriu (reversibil), anticoagularea orală este recomandată timp de 3 luni.	I	B	358
Pentru pacienții cu EP fără factori de risc secundari, anticoagularea orală este recomandată pentru cel puțin 3 luni.	I	A	363, 372-374
Anticoagularea orală extinsă trebuie luată în considerare pentru pacienții cu un prim episod de EP neprovocat și cu risc scăzut de sângerare.	IIa	B	375
Tratamentul anticoagulant pe o durată nedeterminată este recomandat pentru pacienții cu un al doilea episod de EP neprovocat.	I	B	360
Rivaroxaban (20 mg o dată pe zi), dabigatran (150 mg două ori pe zi, sau 110 mg de două ori de zi pentru pacienții cu vârsta peste 80 de ani sau cei aflați în tratament concomitent cu verapamil) sau apixaban (2,5 mg de două ori pe zi) ar trebui să fie considerate ca o alternativă la VKA (cu excepția pacienților cu insuficiență renală severă) dacă tratamentul anticoagulant prelungit este necesar. ^d	IIa	B ^e	295, 370, 371
La pacienții care primesc tratament anticoagulant extins, raportul risc-beneficiu al continuării unui astfel de tratament trebuie reevaluat la intervale regulate.	I	C	
La pacienții care refuză să ia sau sunt în imposibilitatea de a tolera orice formă de anticoagulate orale, aspirina poate fi administrată pentru profilaxia TEV.	IIb	B	368, 369
Pentru pacienții cu EP și neoplasm, dozele de LMWH administrate subcutanat ajustate cu greutatea pacientului trebuie luate în considerare pentru primele 3-6 luni.	IIa	B	278, 376, 377
Pentru pacienții cu EP și neoplasm, tratamentul anticoagulant prelungit (dincolo de primele 3-6 luni) ar trebui să fie luat în considerare pentru o perioadă nedeterminată sau până când neoplazia este vindecată.	IIa	C	

EP = embolie pulmonară; LMWH - heparina cu greutate moleculară mică,
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referințe bibliografice
d Date privind pacienții care iau noi anticoagulate orale noi pentru profilaxia secundară a EP pe termen lung nu sunt încă disponibile.
e se referă la dovezile disponibile pentru fiecare medicament în parte.

7.2 Fiziopatologie

Dovezile disponibile indică faptul că HPTC este cauzată în primul rând de tromboembolism pulmonar. Într-un registru internațional recent, istoricul clinic de TVP a fost înregistrat în 80% din pacienții cu HPTC³⁸². Anticoagularea inadecvată, trombozele masive, trombi reziduali, precum și TVP recurente, pot contribui la dezvoltarea HPTC. Pe de altă parte, HPTC nu are un profil de factori de risc asemănător TVP și a fost asociat cu un număr mic de factori specifici predispozanți pentru tromboză. Aceștia includ prezența anticoagulantului lupic sau a anticorpilor antifosfolipidici și nivelurile ridicate de factor de coagulare VIII^{4,383}. S-a presupus că, la unii pacienți, EP poate fi urmat de un proces de remodelare vasculară pulmonară modulată de infecție³⁸⁴, inflamație³⁸⁵, celule sușe care circulante și localizate vascular^{386,387}, substituție hormonală tiroidiană, sau malignitate⁴. Hipercoagulabilitatea, eritrocitele cu tendință la agregare, trombocitemia și fibrinogenul “non-clivabil” pot contribui la obliterarea în continuare a arterelor pulmonare³⁸⁸. În plus, factorii de risc non-plasmatici cum ar fi splenectomia, șuntul ventriculoatrial pentru terapia hidrocefaliei, boala inflamatorie a intestinului și osteomielita cronică, sunt asociate cu o incidență mai mare și un prognostic mai nefavorabil în cazul HPTC⁴.

În afară de obstrucția majoră a arterelor pulmonare, fiziopatologia HPTC include și o boală pulmonară microvasculară³⁹⁰, care poate fi responsabilă pentru rezultatul slab în unele cazuri de endarterectomie pulmo-

nară³⁹¹. Această condiție poate apărea consecutiv unui status de încărcare de volum sau de presiune a unui pat vascular neafectat în prealabil, sau poate fi determinată de hipoxie, infecție sau inflamație.

7.3 Prezentarea clinică și diagnostic

Vârsta medie a pacienților la diagnosticarea HPTC este de 63 ani, ambele sexe fiind afectate în mod egal³⁹², iar cazurile la copii sunt rare^{393,394}. Semnele și simptomele clinice sunt non-specifice sau absente în perioada precoce de dezvoltare a HPTC, cu semne de insuficiență cardiacă dreaptă ce devin din ce în ce mai evidente doar în boala avansată; astfel, diagnosticul precoce rămâne o provocare în HPTC, cu o mediană a intervalului de 14 luni între debutul simptomelor și diagnostic în centrele specializate³⁹². Atunci când sunt prezente, simptomele HPTC pot fi asemănătoare cu EP acută sau hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică (HPI); în acest ultim context, edemele și hemoptizia apar mai frecvent în HPTC, în timp ce sincopa este mai frecventă la HPI.

Diagnosticul de HPTC se bazează pe evaluarea anumitor criterii obținute după cel puțin 3 luni de anticoagulare eficientă, cu scopul de a discrimina această condiție de EP “sub- acută”. Aceste criterii sunt:

- presiune arterială pulmonară medie ≥ 25 mmHg, cu presiune capilară pulmonară ≤ 15 mmHg;
- defect de perfuzie la scintigrama de perfuzie localizat la cel puțin un segment (segmentar), sau obstrucție pulmonară arterială la angio-CT cu

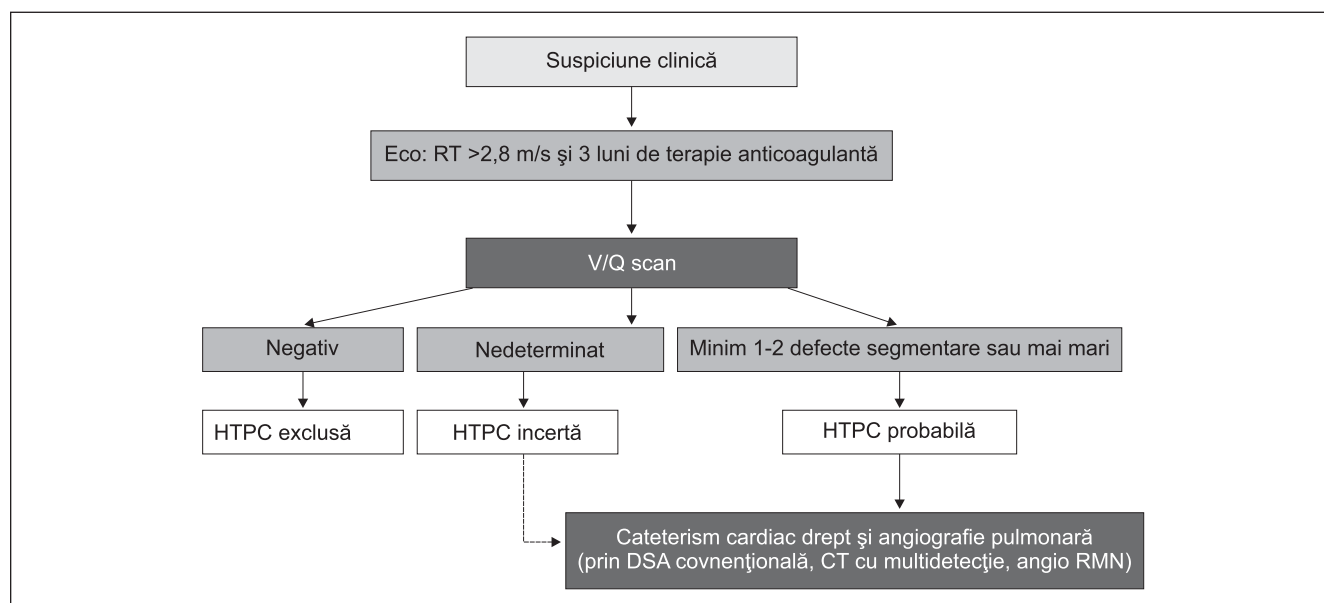


Figura 6. Algoritm de diagnostic al hipertensiunii pulmonare cronice (adaptat după Lang et al. (2010))³⁹⁷.

CT=tomografie computerizată HPTC=hipertensiune pulmonară cronică; DSA=angiografie cu substracție digitalică; Eco=ecocardiografie, angio RM=angiografie cu rezonanță magnetică și RT = viteza regurgitării tricuspidiene V/Q=ventilație- perfuzie.

multidetecție sau la cineangiografia pulmonară convențională.

Unii pacienți, în special cei cu obstrucție unilaterală completă, se pot prezenta cu hemodinamică pulmonară normală în repaus, în ciuda bolii simptomatice. Acești pacienți sunt de asemenea considerați ca având HPTC și gestionați în mod corespunzător. Lipsesc încă o terminologie adecvată pentru a descrie această condiție de boală vasculară pulmonară tromboembolică cronică.

Un algoritm de diagnostic al HPTC este prezentat în **Figura 6**. În timp ce angiografia CTMD este investigația de elecție pentru diagnosticul EP acut, scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie (V/Q) rămâne metoda imagistică de primă linie pentru diagnosticul HPTC, având o sensibilitate de 96-97% și o specificitate 90-95%³⁹⁵. În HPI și boala pulmonară veno-ocluzivă în schimb, scintigrafiile de perfuzie sunt fie normale, fie arată doar defecte sub-segmentare³⁹⁶.

Cateterismul cardiac drept este un instrument esențial de diagnostic. Presiunea medie în artera pulmonară, rezistența vasculară pulmonară, precum și presiunea arterială pulmonară sunt parametri hemodinamici ce pot fi evaluați. La candidații pentru chirurgie, rezistența vasculară pulmonară are valoare prognostică³⁹⁸.

Angiografia CT cu multidetecție a devenit o tehnică de imagistică stabilă pentru HPTC³⁹⁹, dar CT per se, nu poate exclude boala³⁹⁷. Examenul CT poate ajuta la identificarea complicațiilor bolii, cum ar fi distensia arterei pulmonare, rezultând în compresia trunchiului principal al arterei coronare stângi.

O examinare toracică CT de înaltă rezoluție, oferă imagini ale parenchimului pulmonar și identifică prezența emfizemului, afecțiunilor bronșice sau a bolilor pulmonare interstițiale, precum și a infarctului, malformațiilor vasculare și pericardice și deformări ale peretelui toracic. Inegalitățile de perfuzie apar ca un model mozaicat parenchimatous, cu zone întunecate corespunzătoare unei perfuzii relativ mai scăzute. Deși modelul de mozaic este frecvent în HPTC, acesta se observă în până la 12% dintre pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară⁴⁰⁰. Imagistica prin rezonanță magnetică a vascularizației pulmonare este considerată încă inferioară CT⁴⁰¹, dar această modalitate, ca și angioscopia⁴⁰², ecografia intravasculară sau tomografia cu coerență optică, pot fi utilizate conform experienței și practicii locale.

Etapa finală a procesului de diagnostic este angiografia selectivă a arterelor pulmonare în proiecțiile antero-posterioară și laterală, cu evidențierea anatomiei arborului pulmonar, a neregularităților de perete, a stenoze-

lor, a anevrismelor și a obstacolelor vasculare complete precum și cu vizualizarea colateralelor bronșice.

7.4 Tratament și prognostic

Un algoritm de tratament propus pentru HPTC este redat în **Figura 7**. Enderectomia pulmonară (EAP) reprezintă tratamentul de elecție pentru această boală. În Europa, mortalitatea intraspitalicească este în prezent de aproximativ 4,7% în centrele cu experiență³⁹⁸. Majoritatea pacienților prezintă o ameliorare substanțială a simptomelor și aproape o normalizare a parametrilor haemodinamici^{391,398,403}. Spre deosebire de embolectomia chirurgicală pentru EP acut, tratamentul HPTC necesită o endarterectomie adevărată a mediei arterelor pulmonare, care este realizată în hipotermie profundă și oprire cardiacă⁴⁰⁴.

Operabilitatea pacienților cu HPTC este determinată de mai mulți factori care nu pot fi ușor standardizați; acestea sunt legate de pretabilitatea pacientului la operație, de expertiza echipei chirurgicale și de resursele disponibile. Criteriile generale includ clasa funcțională NYHA II-IV pre-operatorie și accesibilitatea chirurgicală a trombilor din ramurile principale, lobare, sau segmentare ale arterelor pulmonare. Vârsta avansată în sine nu constituie o contraindicație pentru chirurgie. Nu există nici un prag al rezistenței pulmonare vasculare sau un anumit grad de disfuncție VD care se contraindica absolut EAP.

Pacienții care nu vor fi supuși unei intervenții chirurgicale, sau suferă de hipertensiune pulmonară persistentă sau reziduală după EAP, au un prognostic rezervat. Progresele angioplastiei pulmonare cu balon continuă în încercarea de a face din această tehnică o alternativă terapeutică pentru pacienți selectați, cu HPTC non-operabilă⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁸.

Tratamentul medical optim pentru HPTC include administrarea de anticoagulante, diuretice și oxigen. Anticoagularea este recomandată pe tot parcursul vieții, chiar și după EAP. Nu există date despre eficacitatea și siguranța anticoagulantelor orale directe noi. Deși nu există nici un consens, plasarea de rutină a filtrelor în vena cavă nu este justificată prin dovezile disponibile până în prezent. Boala pulmonară microvasculară în HPTC este motivul utilizării medicamentelor aprobate pentru hipertensiune arterială pulmonară (HAP)⁴⁰⁹. Utilizarea acestor medicamente poate fi justificată (i) la pacienții inoperabili, (ii) la pacienții cu hipertensiune pulmonară persistentă sau reziduală după EAP sau (iii) în prezența unui raport risc – beneficiu inacceptabil pentru intervenția chirurgicală.

Antagonistul dual al endotelinei (bosentan) a fost evaluat timp de 16 săptămâni la 157 de pacienți cu

HPTC inoperabilă sau hipertensiunea pulmonară persistentă/recurentă, după EAP; fără atingerea obiectivului primar combinat de scădere a rezistenței vasculare pulmonare (RVP) și creșterea distanței de mers pe jos în 6 minute⁴¹⁰. RVP este definită ca diferența dintre tensiunea arterială pulmonară medie și presiunea în capilarul pulmonar blocat, împărțită la debit cardiac. Riociguatul, un stimulator solubil, oral, de guanilat ciclază, a fost administrat la 261 dintre 446 pacienți cu HPTC inoperabilă - sau hipertensiune pulmonară persistentă/recurentă, după EAP timp de 16 săptămâni, și a condus la o creștere medie cu 39 de metri a distanței de mers în 6 minute ($p < 0,001$; obiectivul primar) și la o diferență medie de 246 dyn.cm/s-5 a rezistenței vasculare pulmonare ($p < 0,001$; obiectiv secundar); timpul până la agravarea stării clinice a rămas neschimbat⁴¹¹. Riociguatul a fost aprobat pentru utilizare în tratamentul adulților cu HPTC persistentă sau recurentă după tratament chirurgical, sau HPTC inoperabilă, pentru

ameliorarea capacității de efort și a clasei funcționale OMS. Nu se justifică în prezent utilizarea “în afara recomandărilor” a medicamentelor aprobate pentru HAP, sau utilizarea de riociguat ca punte terapeutică până la EAP la pacienți considerați a avea un risc crescut din cauza hemodinamicii precare.

8. PROBLEME SPECIFICE

8.1 Sarcina

Embolia pulmonară este principala cauză de deces matern la femeile însărcinate în țările dezvoltate⁴¹⁵. Riscul de tromboembolism pulmonar (TEP) este mai mare în perioada post-partum, în special după o intervenție cezariană. Recomandările profilaxiei și tratamentului tromboembolismului venos în sarcină sunt cuprinse în Ghidul SEC (din 2011) de management al bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii⁴¹⁶, iar prezenta secțiune este în acord cu prevederile aceluia ghid.

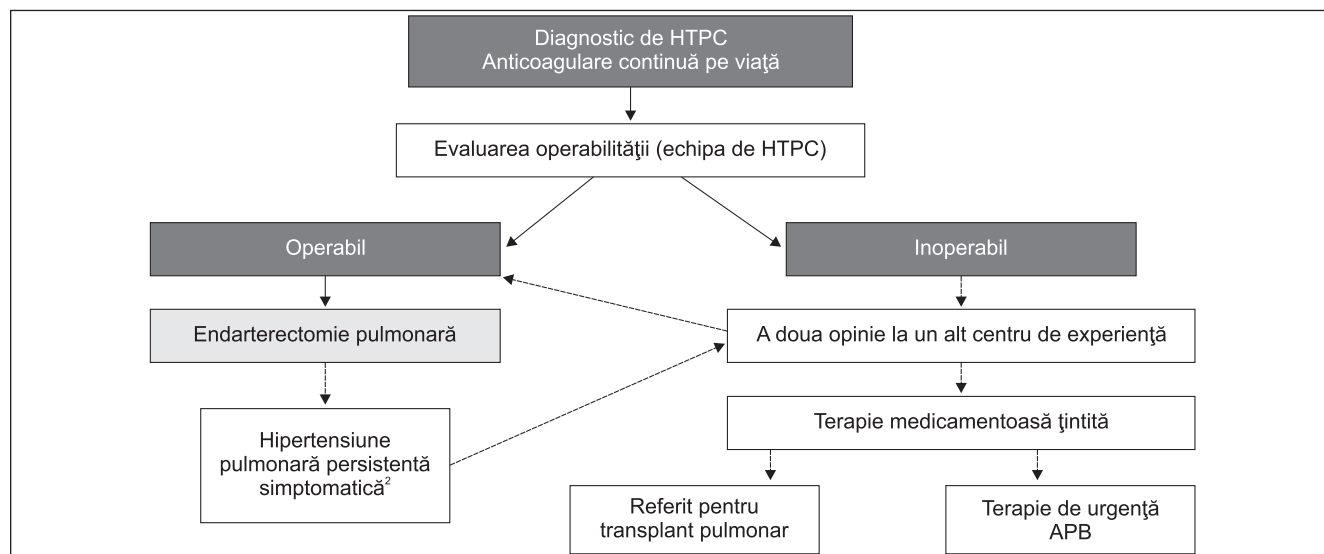


Figura 7. Algoritm de tratament al hipertensiunii cornice tromboembolice (adaptat după Ghofrani et al (2013))⁴¹².

CAPB = angioplastie pulmonară cu balon; HTPC = hipertensiune pulmonară cronică; echipa HTPC = echipă multidisciplinară de experți cu experiență în evaluarea diagnostică și a operabilității pacienților cu HTPC; 2 Definită ca în Jameson et al.⁴¹³.

Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară cronică			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel de evidență ^b	Ref ^c
La supraviețuitorii EP cu dispnee persistentă trebuie luată în considerare evaluarea diagnostică pentru HTPC	IIa	c	414
Nu este recomandat screening pentru HTPC la supraviețuitorii EP asimptomatici	III	C	381
Se recomandă ca la toți pacienții cu HTPC, decizia de operabilitate sau de alte strategii terapeutice să fie luată de o echipă multidisciplinară de experți	I	C	391,398,403,412
Se recomandă anticoagulare de lungă durată la toți pacienții cu HTPC	I	C	412
La pacienții cu HTPC este recomandată EAP chirurgicală	I	C	412
Riociguat este recomandat la pacienții simptomatici clasificați ca având HTPC inoperabilă de către o echipă HTPC ce include cel puțin un chirurg experimentat în EAP sau care au HTPC recurentă/persistentă după tratament chirurgical	I	B	411,412
Utilizarea off-label a medicamentelor aprobate pentru HTP poate fi luată în considerare la pacienți simptomatici clasificați ca având HTPC de către o echipă HTPC ce include cel puțin un chirurg experimentat în EAP	IIb	B	412

^a Clasa de recomandare; ^b Nivel de evidență; ^c Referințe bibliografice

Sarcina nu modifică trăsăturile clinice ale EP, însă – pentru că gravidele se plâng deseori de dispnee – acest simptom trebuie interpretat cu precauție. De asemenea, recoltarea de sânge arterial trebuie făcută cu pacienta în ortostatism, deoarece presiunea parțială a oxigenului poate fi mai mică în poziția supină în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină. Nu există criterii valide de predicție clinică de TEP în sarcină, însă date recente provenite de la o serie retrospectivă de 125 de gravide care au efectuat angio-CT, arată că nicio pacientă cu scor Wells <6 puncte nu a avut TEP⁴¹⁷. Aceste date trebuie însă confirmate de studii prospective mari.

8.1.1 Diagnosticul trombembolismului pulmonar în sarcină

Expunerea fătului la radiații ionizante este un aspect de care trebuie să ținem cont atunci când investigăm o suspiciune de TEP în timpul sarcinii (deși această îngrijorare este deseori înlăturată datorită absenței unui diagnostic potențial letal). Acest lucru este valabil mai ales pentru pacientele gravide cu suspiciune de TEP cu risc ridicat. Mai mult decât atât, atribuirea eronată a diagnosticului de TEP unei femei însărcinate este, de asemenea, plină de riscuri, deoarece expune inutil mama și fătul la riscurile tratamentului anticoagulant și va avea impact asupra momentului nașterii, dar și asupra eventualei contracepții ulterioare sau tromboprolifaxiei în timpul unor viitoare sarcini. Prin urmare, investigațiile ar trebui să urmărească stabilirea cu certitudine a diagnosticului de TEP.

Utilitatea D-dimerilor în sarcină este controversată. O valoare normală a acestora la gravide are aceeași valoare de excludere a TEP ca și la ceilalți pacienți, dar apare foarte rar deoarece există o creștere fiziologică a nivelului D-dimerilor în sarcină^{127,418}. Un studiu făcut pe o serie de gravide cu suspiciune de TVP a arătat că un test de aglutinare poate exclude boala în 55% din cazuri cu o valoare predictivă negativă de 100%⁴¹⁸. Același studiu a încercat să stabilească valori mai înalte de cut-off în sarcină pentru câteva teste comune de dozare

a D-dimerilor⁴¹⁹. Aceste praguri mai înalte așteaptă validarea prospectivă, însă, până atunci, trebuie utilizată valoarea actuală de cut-off a D-dimerilor pentru excluderea TEP în sarcină. Dacă nivelul D-dimerilor este crescut, se continuă cu examinarea Doppler cu compresie la nivelul membrelor inferioare, pentru că tromboza venoasă profundă proximală necesită tratament anticoagulant și nu obligă la investigații imagistice toracice. Dacă examenul Doppler este normal, trebuie continuate investigațiile diagnostice.

Cantitatea de radiații absorbite de făt în timpul diferitelor teste este ilustrată în **Tabelul 14**. Pragul de pericol privind injuria fătului este considerat 50 mSv (50 000 μGy)⁴²⁰, investigațiile radiologice uzuale fiind totuși departe de această valoare; cu toate acestea, scintigrafia pulmonară, când e disponibilă, este preferabilă față de CT, evitându-se astfel dozele mari de radiații emise în timpul angio-CT la nivelul sânilor (care pot produce o creștere ușoară a riscului de cancer mamar)⁴²¹. De regulă, scintigrafia de ventilație nu este necesară de obicei dacă radiografia pulmonară este normală, limitând astfel expunerea la radiații.

Scintigrafia este utilă în circa 80% dintre cazuri, în 70% relevând perfuzie normală, iar în 5-10% evidențiind criterii de risc crescut⁴²²⁻⁴²⁸. Această rată de diagnostic este cel puțin egală cu cea a CT-ului în populația urmărită, având în vedere procentul mare de rezultate CT nondiagnostice la femeile însărcinate⁴²⁵. Așa cum s-a observat în mai multe studii retrospective^{427,429}, o scintigramă normală și un CT negativ exclud practic diagnosticul de TEP la gravidă.

Angiografia pulmonară convențională presupune o doză de radiații semnificativ mai înaltă pentru făt (2,2-3,7 mSv), astfel că trebuie evitată în timpul sarcinii⁴²⁰.

8.1.2 Tratamentul emboliei pulmonare în sarcină

Tratamentul TEP în timpul sarcinii se bazează pe anticoagularea cu Heparină deoarece

Heparina nu trece în placentă și nu ajunge în laptele matern în cantități semnificative. Experiența acumula-

Tabelul 14. Dozele estimative de radiații absorbite în procedurile diagnostice pentru TEP (adaptat după Bajc (2009)⁴³⁰ și Chunilal et al (2009)⁴³¹).

Test	Expunerea estimată la radiații a fătului (mSv)	Expunerea estimată la radiații a glandelor mamare (mSv)
Radiografie toracică	<0,01	0,01
Scintigramă pulmonară de perfuzie cu Technetiu 99m marcat cu albumină		
Doză mică 40 MBq	0,11-0,20	0,28-0,50
Doză mare 200 MBq	0,20-0,60	1,20
Scintigramă pulmonară de ventilație	0,10-0,30	<0,01
AngioCT	0,24-0,66	10-70

mSv = milisievert, TEP = trombembolism pulmonar

tă sugerează că HGMM sunt sigure în sarcină⁴³²⁻⁴³⁵, folosirea lor fiind pe deplin acceptată^{436,437}. Tratamentul cu HGMM (doze calculate în funcție de greutatea corporală) trebuie adaptat în funcție de monitorizarea activității anti factor Xa doar la gravidele cu greutate extremă sau la cele cu boală renală, aceasta nefiind însă necesară de rutină^{279,436,437}. HNF nu este contraindicată în sarcină, însă necesită monitorizarea APTT și poate da mai frecvent osteoporoză la folosirea mai îndelungată. Absența datelor despre Fondaparinux îl contraindică în sarcină la momentul actual. Antivitaminele K traversează placentă și pot determina embriopatii în cursul primului trimestru de sarcină, iar în cursul celui de-al treilea trimestru pot produce hemoragii fetale și neonatale, precum și desprindere de placentă. Administrarea de Warfarină se poate asocia cu anomalii ale sistemului nervos central ale fătului, iar noile anticoagulante orale sunt contraindicate la gravide.

Managementul travaliului și nașterii necesită o atenție suplimentară. Analgezia epidurală poate fi folosită doar dacă ultima priză de HGMM a fost făcută cu cel puțin 12 ore înaintea nașterii, tratamentul reluându-se la 12-14 ore după extragerea cateterului epidural. Este necesară de asemenea o strânsă colaborare între obstetrician, anestezist și medicul curant.

După naștere heparina poate fi înlocuită cu AVK. Tratamentul anticoagulant trebuie administrat cel puțin 6 săptămâni după naștere, cu o durată totală de minim 3 luni. Terapia cu antivitamine K poate fi administrată la mamele care alăptează.

Datele obținute de la o serie de 28 de gravide care au primit tratament trombolitic – în special rtPA (100 mg în 2 ore) – sugerează că riscul complicațiilor materne este similar cu cel înregistrat în afara sarcinii⁴³⁸. Cu toate acestea, tratamentul trombolitic nu trebuie folosit peripartum, exceptând situațiile critice.

8.2 Embolia pulmonară și cancerul

Riscul cumulat de EP al pacienților neoplazici este de 4 ori mai mare decât în populația generală⁸. Deși numărul cel mai mare (în valori absolute) de episoade

de tromboembolism venos apare la pacienții cu neoplasm pulmonar, de colon sau prostată, riscul relativ cel mai înalt de TEP se întâlnește la cei cu mielom multiplu, neoplasm cerebral și de pancreas (de 46-, 20-, respectiv de 16 ori mai mare față de populația generală)⁴³⁹. În stadiul de metastază, cancerul gastric, pulmonar, renal, de vezică urinară sau uter sunt, de asemenea asociate cu o incidență crescută a tromboembolismului venos¹⁷.

Pacienții care primesc chimioterapie au un risc de 6 ori mai mare de tromboembolism venos față de populația generală⁸. Cu toate acestea, anticoagularea profilactică de rutină nu este recomandată în timpul chimioterapiei antineoplazice în ambulatoriu, cu excepția regimurilor bazate pe Thalidomidă sau Lenalidomidă pentru mielom multiplu^{440,441}. HGMM sau antivitaminele K nu sunt eficiente în prevenirea trombozei legate de utilizarea de linii venoase centrale permanente la pacienții cu cancer⁴⁴¹.

Riscul de TEV crește de peste 90 de ori în primele 6 săptămâni după o intervenție chirurgicală pentru cancer, fiind depășit doar de riscul mai mare după protezarea de șold sau genunchi. De menționat că riscul de evenimente tromboembolice venoase rămâne ridicat (de până la 30 de ori) între patru luni și un an după intervenție⁴⁴², astfel că vigilența este necesară în continuare, deși recomandările actuale de anticoagulare profilactică acoperă doar primele 30 de zile după operația pentru cancer.

8.2.1 Diagnosticul emboliei pulmonare la pacienții neoplazici

Malignitatea este luată în considerare atunci când se estimează probabilitatea clinică de TEP (vezi Secțiunea 3). O valoare negativă a D-dimerilor are aceeași semnificație ca și la cei fără cancer. Pe de altă parte, D-dimerii sunt deseori crescuți nespecific la pacienții cu neoplasm. Într-un studiu, creșterea valorii de cut-off a D-dimerilor la 700 μg/L sau folosirea unui cut-off dependent de vârstă au crescut proporția pacienților neoplazici la care s-a putut exclude TEP (de la 8,4 la 13%,

Recomandări pentru TEP apărut în sarcină			
Recomandări	Clasă	Nivel de evidență	Referințe
Suspiciunea de TEP în sarcină obligă la confirmarea diagnosticului cu metode validate	I	C	
Măsurarea inițială a D-dimerilor se poate face pentru a evita iradierea, rezultatul negativ având aceeași semnificație ca în afara sarcinii	IIb	C	418, 419
Doppler venos cu compresie poate fi efectuat inițial pentru a evita iradierea, decelarea unei tromboze venoase profunde proximale confirmând diagnosticul de TEP	IIb	C	
Scintigrama de perfuzie poate fi folosită pentru a exclude TEP la o gravidă cu radiografie normală	IIb	C	
AngioCT poate fi efectuat dacă radiografia toracică e modificată sau scintigrafia pulmonară nu este disponibilă	IIb	C	
Administrarea de HGMM este terapia recomandată la o gravidă cu TEP fara șoc sau hipotensiune	I	B	432, 433

CT= tomografie computerizată; HGMM= Heparină cu greutate moleculară mică; TEP = tromboembolism pulmonar.

respectiv 12%), iar rata de valori fals negative a fost deasemenea acceptabilă⁴⁴³. Această strategie necesită însă validare suplimentară.

Folosirea pe scară largă a CT-ului a condus la diagnosticarea incidentală a unui număr semnificativ de cazuri de TEP (asimptomatice) la pacienții cu cancer⁴⁴⁴. Semnificația lor, în special la cele localizate pe artere segmentare sau subsegmentare, este neclară; cu toate acestea, având în vedere riscul ridicat de efecte adverse raportat de diferite studii⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁹, strategia terapeutică recomandată la pacienții cu TEP simptomatic trebuie aplicată și la bolnavii neoplazici cu TEP diagnosticat incidental.

8.2.2 Prognosticul emboliei pulmonare la pacienții cu cancer

Cancerul este un factor de risc pentru o evoluție nefavorabilă a TEP acut. Într-o analiză multivariată a 570 de pacienți cu TEP, prezența cancerului a triplat riscul la 30 de zile de deces, șoc sau recurență a emboliei pulmonare²⁵⁷. În registrul RIETE, la pacienții cu și fără cancer, mortalitatea de orice cauză la 3 luni a fost 26,4%, respectiv 4,1% ($p < 0,001$). Printre cei peste 35.000 de pacienți cu TEV, prezența cancerului a reprezentat cel mai puternic factor de risc independent atât pentru mortalitatea de orice cauză, cât și pentru cea legată de complicațiile TEP²⁰. Prognosticul cel mai nefavorabil este legat de riscul crescut de sângerare secundar terapiei anticoagulante și de rata ridicată de recurență a tromboembolismului venos⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁴.

Riscul de recurență a TEP la pacienții cu cancer a fost evaluat recent într-un studiu de cohortă pe 543 de pacienți și a fost validat într-un alt studiu independent ce a inclus 819 pacienți⁴⁵³. Astfel, scorul sugerat pentru estimarea riscului de recurență include: cancerul de sân (minus 1 punct), metastaze tumorale nodulare stadiul I sau II (minus 1 punct), sexul feminin, cancerul pulmonar și antecedentele de tromboembolism venos (plus 1 punct pentru fiecare). Pacienții cu un scor ≤ 0 au avut un risc scăzut de recurență ($\leq 4,5\%$), în schimb cei cu un scor > 1 au prezentat un risc ridicat ($\geq 19\%$)⁴⁵³. De asemenea, scorul poate ajuta și pentru estimarea individuală a duratei tratamentului anticoagulant.

8.2.3 Managementul emboliei pulmonare la pacienții cu cancer

La pacienții cu cancer și TEP acut, heparina fracționată administrată în faza acută și continuată încă 3-6 luni reprezintă prima linie de tratament (cu excepția celor cu TEP cu risc înalt). Această strategie se bazează, în mare parte, pe rezultatele unui singur studiu, care a evidențiat însă o reducere cu 50% a ratei de recurență

a TEV, fără creșterea riscului de sângerare, comparativ cu terapia orală cu AVK, după administrarea inițială de heparină^{376,377}. Nu există încă date suficiente privind tratamentul cu Fondaparinux sau noile anticoagulante orale la cei cu tromboembolism pulmonar și cancer.

Tratamentul cronic presupune continuarea HGMM, tranziția spre AVK sau întreruperea anticoagulării. Decizia trebuie luată individualizat în funcție de succesul terapiei antineoplazice, riscul estimat de recurență al TEP, riscul de sângerare, precum și de preferințele pacientului. Strategia cea mai rațională presupune reevaluarea periodică a raportului risc-beneficiu în privința terapiei anticoagulante.

Recurența tromboembolismului venos la pacienții neoplazici sub terapie cu AVK sau HGMM obligă la creșterea HGMM la dozele maxim admise sau implantarea de filtru de venă cavă⁴⁵⁵. Recomandarea primară de filtru de venă cavă este dată de imposibilitatea administrării tratamentului anticoagulant datorită riscului hemoragic; oricum, riscul de tromboză a filtrului cav în absența anticoagulării poate fi mai mare la pacienții cu cancer. Într-un recent trial prospectiv, randomizat la pacienți neoplazici cu TEP sau tromboză venoasă profundă, nu s-a observat niciun avantaj legat de montarea filtrului de venă cavă asociat terapiei cu Fondaparinux⁴⁵⁶.

8.2.4 Neoplasme oculte prezentate ca embolii pulmonare neprovocate

Aproximativ 10% dintre pacienții prezentați cu TEP aparent neprovocat (fără o cauză subiacentă) vor dezvolta cancer în următorii 5-10 ani, majoritatea cazurilor apărând în primii 1-2 ani după episodul de EP⁴⁵⁷. Recent, Sorensen și colaboratorii au observat că patologia neoplazică va apărea cu o la fel de mare incidență după un episod de tromboembolism venos neprovocat ca și după unul secundar unei intervenții chirurgicale, dar mai des decât după o embolie post-traumatică⁴⁵⁸. Cu toate acestea, nu există încă dovezi concludente privind necesitatea unui screening pentru depistarea unui cancer ocult după un episod tromboembolic neprovocat. Di Nisio și colaboratorii recomandă (ca abordare cât mai eficientă și mai puțin agresivă) o strategie de screening constând în CT abdominal și pelvin, împreună cu mamografie și examen citologic din spută⁴⁵⁹. Oricum, nu s-a observat nicio diferență în supraviețuirea la 5 ani când s-a comparat această strategie de screening cu evaluarea clinică uzuală⁴⁶⁰. Astfel, căutarea unui neoplasm ocult după un episod de tromboembolism venos poate fi restrânsă la evaluarea atentă a istoricului, examen clinic, analize de laborator uzuale și o radiografie toracică^{461,462}.

8.3 Embolia pulmonară nontrombotică

Diferite tipuri de celule, cum ar fi adipocitele, celule hematopoietice, amniotice, trofoblastice și tumorale, pot produce embolii nontrombotice. De asemenea, bacteriile, fungii, paraziții, corpii străini și gazelle, pot determina episoade de EP. Simptomele sunt similare cu cele ale unui TEP acut clasic, putând include dispnee, tahicardie, durere toracică, tuse și – ocazional – hemoptizii, cianoza sau sincope.

Diagnosticul unei EP nontrombotice poate fi foarte dificil⁴⁶⁴. În cazul particulelor mici, microembolii nu pot fi detectați pe imaginile CT. Există însă unele caracteristici imagistice tipice pentru diferite tipuri de embolii pulmonare nontrombotice⁴⁶⁵. Totuși, datorită rarității acestui fenomen, experiența clinică este limitată, bazându-se în special pe serii mici de cazuri raportate.

8.3.1 Emboliile septic

Emboliile pulmonare septice sunt evenimente clinice rare, fiind asociate de obicei cu endocardita de cord drept. Factorii de risc includ consumul de droguri intravenoase și prezența unor infecții de cateter sau sonde de stimulare cardiacă. Alte cauze sunt reprezentate de tromboflebite septice amigdalene sau localizate la nivel jugular, dentar sau pelvin. Diagnosticul se bazează pe identificarea sursei emboliei septice, hemoculturi pozitive și radiografie sau CT toracic după evaluarea contextului clinic. Deși *Staphylococcus aureus* este în continuare cel mai frecvent întâlnit agent patogen, numărul în continuă creștere al pacienților imunodeprimați (precum și al celor purtători de catetere sau proteze vasculare) a condus la creșterea incidenței bacteriilor anaerobe gram pozitive și negative, a speciilor bacteroidice și fungilor⁴⁶⁶. Ca urmare, este necesar un tratament specific antibacterian sau antifungic.

8.3.2 Embolii pulmonare cu corpi străini

Utilizarea din ce în ce mai frecventă a tehnicilor intervenționale în medicina modernă a crescut semnificativ incidența EP cu corpi străini⁴⁶⁷. Exemple de corpi străini includ silicon, fragmente de catetere, ghiduri, filtre de venă cavă, spirale de embolizare sau fragmente de stenturi endovasculare. În măsura posibilului,

obiectele străine ajunse accidental în interiorul vaselor trebuie extrase, înainte de a provoca tromboză și sepsis.

8.3.3 Embolii grăsoase

Emboliile cu grăsime apar aproape la toți pacienții cu fracturi de pelvis sau de oase lungi și la cei cu implanturi metalice intramedulare sau proteze de șold și genunchi, dar și în cursul infuziei cu lipide sau propofol, perfuziilor intraosoase și recoltării de măduvă osoasă, după liposucție sau în siclemie, steatoză hepatică, pancreatită. Afectarea pulmonară nu se datorează doar obstrucției vasculare, ci și eliberării de substanțe-trigger pentru cascada inflamatorie, explicându-se astfel de ce unii pacienți cu embolii grăsoase dezvoltă detresă respiratorie acută⁴⁶⁸.

Triada clasică a emboliei grăsoase constă în alterarea statusului mental, detresă respiratorie și peteșii/rash cutanat apărute tipic la 12-36 de ore după injurie. Globulele de grăsime pot fi identificate în sânge, urină, spută, lavajul bronho-alveolar și lichidul cefalo-rahidian (LCR)⁴⁶⁹. În majoritatea cazurilor, statusul clinic și patogenetic este autolimitant, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic. Deși au fost raportate efecte pozitive la administrarea de doze mari de metil-prednisolon la oameni, precum și de sivelestat și forbol miristat acetat la animale, nu există încă evidențe ferme privind influențarea evoluției bolii cu aceste preparate⁴⁷⁰.

8.3.4 Embolii gazoase

Deși emboliile gazoase pot apărea atât în circulația arterială, cât și în cea venoasă, emboliile venoase sunt mai frecvente. Embolia aeriană venoasă este deseori o complicație iatrogenă a manipulării unui cateter venos central sau al unuia de dializă. Volumul de aer introdus pe cale injectabilă care poate fi letal la oameni este cuprins între 100 și 500 ml. Efectul major al emboliei venoase aeriene îl reprezintă obstrucția tractului de ieșire al ventriculului drept cu o amestur de bule de aer și fibrină. Deși pentru diagnostic poate fi suficientă o radiografie sau o ecografie cardiacă, CT toracic pare a fi cel mai sensibil test diagnostic, evidențiind densități rotunde sau ovalare localizate ventral la pacientul în poziție supină⁴⁶⁵. Tratamentul include menținerea ten-

Recomandări privind managementul emboliei pulmonare la pacienții cu cancer			
Recomandări	Clasa	Nivel de evidență	Referințe
TEP incidental la pacienții neoplazici trebuie tratat la fel ca și TEP simptomatic	Ila	C	447-449, 463
D-dimerii negativi au aceeași valoare diagnostică negativă ca și la pacienții fără cancer	Ila	B	98, 443
La cei cu TEP și cancer se recomandă HGMM (doză ajustată după greutate) pentru primele 3-6 luni	Ila	B	278, 376, 377
Anticoagularea dincolo de primele 3-6 luni trebuie considerată până la vindecarea cancerului sau pe o perioadă indefinită	Ila	C	
HGMM = Heparine cu greutate moleculară mică; TEP = tromboembolism pulmonar			

siunii arteriale, prevenirea intrării suplimentare de aer și expansiune volemică. Pacientul trebuie poziționat în decubit lateral stâng pentru a împiedica obstrucția cu aer tractului de ieșire al ventriculului drept⁴⁷². În cazul unui volum mare de aer introdus, aspirația cu un cateter venos central poate fi o soluție. De asemenea, administrarea de oxigen concentrat (până la 100%) poate diminua dimensiunile bulelor prin stabilirea unui gradient de difuzie care favorizează eliminarea gazului⁴⁷¹.

8.3.5 Embolia cu lichid amniotic

Embolia pulmonară cu lichid amniotic este o complicație rară, dar catastrofală apărută în sarcină. Incidența estimată (bazată pe cazuri identificate și validate) este de aproximativ 1,9-2,5 cazuri la 100.000 de sarcini⁴⁷³. Cel mai probabil mecanism este reprezentat de trecerea forțată a fluidului amniotic în venele uterine în cursul travaliului sau al rupturii de placentă survenite după un traumatism sau intervenție chirurgicală. În consecință, vasele pulmonare sunt obstrucționate de grupări de celule și meconiu, iar reacția inflamatorie apărută duce la eliberarea de metaboliți activi. Majoritatea pacienților prezintă crize convulsive; unii pacienți sunt diagnosticați cu edem pulmonar acut sau sindrom de detresă respiratorie acută în cursul desfășurării evenimentului. Mortalitatea este mare – până la 21%, chiar și în studiile de cohortă mai recente⁴⁷³. Tratamentul poate fi simptomatic.

8.3.6 Embolii tumorale

Emboliile pulmonare tumorale au fost găsite într-un procent ridicat (până la 26% la necropsiile pacienților cu tumori solide), deși diagnosticul este pus rareori în cursul vieții⁴⁷⁴, iar punctul de pleacare este cel mai frecvent prostata, tubul digestiv, ficatul și sânul. Ca aspect radiologic, microemboliile tumorale pot mima diverse patologii pulmonare, incluzând pneumonii, tuberculoză sau pneumopatie interstițială, în schimb macroemboliile tumorale sunt greu de deosebit de un tromboembolism pulmonar. Tratamentul se adresează bolii maligne subiacente.

9. APPENDIX

Societățile Naționale de Cardiologie ESC implicate activ în procesul de revizie a “Ghidului ESC 2014 de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare acute”.

Austria, Austrian Society of Cardiology, Nika Skoro-Sajer – Azerbaijan, Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov – Belarus, Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva – Belgia, Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw – Bosnia

și Herzegovina, Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Fahir Barakovic – Bulgaria, Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova – Croația, Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric – Republica Cehă, Czech Society of Cardiology, Richard Rokyta – Danemarca, Danish Society of Cardiology, Morten Lock Hansen – Estonia, Estonian Society of Cardiology, Märt Elmet – Finlanda, Finnish Cardiac Society, Veli-Pekka Harjola – Franța, French Society of Cardiology, Guy Meyer – Georgia, Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrukidze – Germania, German Cardiac Society, Stephan Rosenkranz – Grecia, Hellenic Cardiological Society, Aristides Androulakis – Ungaria, Hungarian Society of Cardiology, Tama's Forster – Italia, Italian Federation of Cardiology, Francesco Fedele – Kirghistan, Kyrgyz Society of Cardiology, Talant Sooronbaev – Letonia, Latvian Society of Cardiology, Aija Maca – Lituania, Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene – Malta, Maltese Cardiac Society, Josef Micallef – Norvegia, Norwegian Society of Cardiology, Arne Andreassen – Polonia, Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna – Portugalia, Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira – România, Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petriș – Rusia, Russian Society of Cardiology, Sergey Dzemeshkevich – Serbia, Cardiology Society of Serbia, Milika Asanin – Slovacia, Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova – Spania, Spanish Society of Cardiology, Manuel Anguita – Suedia, Swedish Society of Cardiology, Christina Christersson – Fosta Republică Iugoslavă a Macedoniei, Macedonian FYR Society of Cardiology, Nela Kostova – Tunisia, Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Hedi Baccar – Turcia, Turkish Society of Cardiology, Leyla Elif Sade – Ucraina, Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko – Marea Britanie, British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba

CME al textului “2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism” este acreditat de către *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). EBAC funcționează conform standardelor de calitate ale *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), care este o instituție a *European Union of Medical Specialists* (UEMS). În acord cu Ghidul EBAC/EACCME, toți autorii care au participat în cadrul acestui program și-au declarat posibilele conflicte de interese care pot interfera cu acest articol. Comitetul de Organizare este responsabil să asigure că toate potențialele conflicte de

interese relevante pentru acest program au fost declarate de către participanți înainte de inițierea activităților CME.

Întrebările CME referitoare la acest articol sunt disponibile la: European Heart Journal <http://www.oxfordlearning.com/eurheartj> și European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

Bibliografie

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370–372.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.
3. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138(6):1432–1440.
4. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischknig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(2):325–331.
5. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Goldsmith K, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):332–338.
6. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102(4):688–693.
7. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108(4):978–981.
8. Heit JA III, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809–815.
9. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.
10. Biss TT, Brandaõ LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children *Br J Haematol* 2008;142(5):808–818.
11. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D, Grant R, Israels S, Jardine L, Luke B, Massicotte P, Silva M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251–1257.
12. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4): 563–565.
13. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasig RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676–681.
14. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794–1801.
15. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125(17): 2092–2099.
16. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113(17):3911–3917.
17. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–464.
18. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293(6):715–722.
19. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–1723.
20. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131(1):24–30.
21. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;103(2):306–311.
22. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canãs I, Riera A, Valdés M, Monreal M. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101(3):478–482.
23. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):632–637.
24. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013; 346:e8632.
25. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2277–2286.
26. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011;40(3):819–827.
27. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;367(9516):1075–1079.
28. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–4907.
29. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012;13(2):112–122.
30. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010;121(19):2146–2150.
31. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;7(8):1297–1303.
32. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr, Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):746–751.
33. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(1): 93–102.
34. Montecucco F, Mach F. Should we focus on “venous vulnerability” instead of “plaque vulnerability” in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost* 2011;106(6):995–996.
35. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106(6):1095–1102.
36. Greslele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2010; 103(1):56–61.
37. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005;94(2):362–365.
38. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2012;10(10):2068–2074.
39. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost* 2012;108(3):508–515.

40. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124(13):1435–1441.
41. Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, Gennaro N, Dalla VF, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009;20(5):470–473.
42. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370(9601):1773–1779.
43. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969;2(7614):230–232.
44. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122(4):1440–1456.
45. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I22–I30.
46. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;166(2):169–175.
47. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117(13):1711–1716.
48. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386–1389.
49. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, Dainelli A, Giuntini C. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(5):253–262.
50. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2011;6(6):521–528.
51. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquant L, Collignon MA, Fischer AM, Meyer G. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1248–1255.
52. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130(1):172–175.
53. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350(22):2257–2264.
54. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376(9757):2032–2039.
55. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(3):298–310.
56. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S63–S67.
57. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ III. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* 2011;118(18):4992–4999.
58. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170(19):1710–1716.
59. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d813.
60. Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009;114(10):2031–2036.
61. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, Prisco D, Poli D, Tripodi A, Marongiu F, Palareti G. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115(3):481–488.
62. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le GG, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickars L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179(5):417–426.
63. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290(8):1071–1074.
64. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;6(9):1474–1477.
65. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M, Ginsberg JS. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008;112(12):4432–4436.
66. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288–294.
67. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of hemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48(1):23–33.
68. Delcroix M, Mélot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1990;72(1):77–84.
69. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(1):114–117.
70. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(4):H1731–H1737.
71. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(5):870–874.
72. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):750–757.
73. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97(6):473–478.
74. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk-Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008;94(4):450–456.
75. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, Rosenbloom D, Sackett DL, Anderson C, Harrison L. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315(18):1109–1114.
76. Lankeet M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism.

- lism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124(24):2716–2724.
77. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(9):1018–1025.
 78. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;145(5):821–825.
 79. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; 1(3):365–376.
 80. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comment]. *Circulation* 1998;97(19):1946–1951.
 81. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3):864–871.
 82. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):700–706.
 83. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):997–1005.
 84. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977;238(23):2509–2511.
 85. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112(4):974–979.
 86. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4–I8.
 87. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2105–2108.
 88. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109(1):78–81.
 89. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118(1):33–38.
 90. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25(5):843–848.
 91. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, Allesscia G, Tonelli L, Sostman HD, Giuntini C. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1387–1393.
 92. Musset D, Parent F, Meyer G, Mar'etre S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360(9349): 1914–1920.
 93. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–171.
 94. 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(20):2753–2759.
 95. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83(3):416–420.
 96. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, McCarron B, Pleasance S, Burton E, Cartier Y, Wells PS. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;29(4):399–404.
 97. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz J, Brill-Edwards P, Wells P, Anderson DR, Kovacs MJ, Linkins LA, Julian JA, Bonilla LR, Gent M. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(11):812–821.
 98. Söhne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Büller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost* 2005;94(1):206–210.
 99. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruij MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172–179.
 100. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135(2):98–107.
 101. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005;116(2):101–107.
 102. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med* 2005; 12(7):587–593.
 103. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JB, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004;44(5):503–510.
 104. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):957–970.
 105. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154(11):709–718.
 106. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155(7):448–460.
 107. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Büller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99(1):229–234.
 108. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168(19):2131–2136.
 109. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101(1):197–200.
 110. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of

- venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):296–304.
111. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(8):589–602.
 112. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116(5):291–299.
 113. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352(17):1760–1768.
 114. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353(9148):190–195.
 115. Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Hulle C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162(14):1631–1635.
 116. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371(9621):1343–1352.
 117. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Willemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101(5):886–892.
 118. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudega R, vanWeert HC, Stoffers HE. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e6564.
 119. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109(5):357–361.
 120. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruij MJ, Bounameaux H, Büller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:c1475.
 121. Penalzoa A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delva N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1291–1296.
 122. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.
 123. Righini M, Van Es J, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311(11):1117–1124.
 124. Di Nisio M, Söhne M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(6):1239–1242.
 125. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95(4):715–719.
 126. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de MP, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13(6):1365–1370.
 127. Chablot P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115(1):150–152.
 128. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78(5):399–405.
 129. Leclercq MG, Lutsan JG, van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ, Büller HR. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;89(1):97–103.
 130. Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM, Prins MH, Hoekstra OS, Brandjes DP, Postmus PE, Büller HR. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *J Thromb Haemost* 2004;2(7):1110–1117.
 131. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219(3):629–636.
 132. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227(2):455–460.
 133. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185(2):381–387.
 134. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317–2327.
 135. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(23):2743–2753.
 136. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8(8):1716–1722.
 137. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: reviewing assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(1):20–26.
 138. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, Hull R, Yankelevitz DF, Beemath A. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PI-OPED II. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(5):1071–1076.
 139. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277–2284.
 140. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol* 2010;65(1):1–5.
 141. Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2012;36(2):187–190.
 142. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest* 2012;30(2):131–134.

143. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10(10): 2032–2038.
144. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S–e494S.
145. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1987; 13 Suppl:S6–10.
146. Miller RE, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992;19(5):355–368.
147. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2013;54(9):1588–1596.
148. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010;40(6):442–454.
149. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(3):505–521.
150. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, Froelich JW, Alavi A. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PLOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993;34(7):1119–1126.
151. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994;193(1): 103–107.
152. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008;264(4):379–387.
153. Glaser JE, Chamarthy M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2011;52(10):1508–1512.
154. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology* 2008; 246(3):941–946.
155. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69(14):1239–1241.
156. Miniati M, Monti S, Bauleo C, Scoscia E, Tonelli L, Dainelli A, Catapano G, Formichi B, Di Ricco G, Prediletto R, Carrozzi L, Marini C. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(11):1450–1456.
157. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331(7511):259.
158. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De Coster P, Vander Borgh T. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002;23(11):1107–1113.
159. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW, Chavez RD, Unguez CE. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997;18(10):897–906.
160. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;45(9):1501–1508.
161. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, Kjaergaard J, Kristoffersen US, Kjaer A. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009;50(12):1987–1992.
162. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med* 2006;47(6):968–973.
163. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Büller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415–419.
164. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(4):1085–1089.
165. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpretable agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210(3):689–691.
166. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971;33(4):616.
167. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85(2):462–468.
168. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110(6):744–749.
169. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124(19):2139–2144.
170. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012;10(5):743–750.
171. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr., Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PLOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152(7):434–3.
172. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101(24):2817–2822.
173. Torbicki A, Kurzyrna M, Czurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999;13(3):616–621.
174. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;21(3):180–183.
175. Kurzyrna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, Onisz K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzynska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90(5):507–511.
176. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;6(1):11–14.
177. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Czurzynski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(6):553–560.
178. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the Eu-

- ropean Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713.
179. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography* 2012;29(4):464–470.
180. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(12):1353–1359.
181. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98(5):685–690.
182. Kucher N, Luder CM, Dörmhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24(4):366–376.
183. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperamons J, Guiader J, El Hajjam M, Lacombe P, Abi N, I, Jardin F, Vieillard-Baron A, Dubourg O. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2011;21(2):240–245.
184. Torbicki A, Galiè N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2245–2251.
185. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79(10):1433–1435.
186. Mollazadeh R, Ostovan MA, Abdi Ardekani AR. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin Cardiol* 2009;32(6):E27–E31.
187. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002;121(3):806–814.
188. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112(5):1310–1316.
189. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85(6):628–634.
190. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszyński B, Gurba H. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997;112(3):722–728.
191. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Büller HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98(6):891–899.
192. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):1044–1049.
193. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128(3):243–245.
194. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963–966.
195. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducassé JL, Didier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffre F. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91(1):187–195.
196. Righini M, Le GG, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):406–412.
197. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004; 44(5):490–502.
198. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144(3):157–164.
199. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127(3):1051–1053.
200. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99(3):381–388.
201. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubières Y, Jardin F, Dubourg O. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24(5):429–433.
202. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, deMoerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(22): 2483–2487.
203. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A, Patenaude JV, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160(4):512–516.
204. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, Goodman LR, Gottschalk A, Hull RD, Matta F, Pistolesi M, Tapson VF, Weg JG, Wells PS, Woodard PK. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(2):140–149.
205. den Exter PL, Van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruijff MJ, Kamphuisen PW, Büller HR, Huisman MV. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood* 2013;122(7): 1144–1149.
206. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ* 2013;347: f3368.
207. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2012;172(12): 960–961.
208. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171(9):831–837.
209. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG, Hess EP. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013;20(9):861–871.
210. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(9):983–991.
211. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8(7):1509–1514.
212. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100(5):943–948.
213. Vanni S, Nazerian P, Pepe G, Baioni M, Risso M, Grifoni G, Viviani G, Grifoni S. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost* 2011;9(10): 1916–1923.
214. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for

- pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1041–1046.
215. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Cabezedo MA, Diaz G. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132(1):24–30.
216. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84(4):548–552.
217. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9785):41–48.
218. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383–1389.
219. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):2115–2117.
220. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jiménez CD. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011; 37(4):762–766.
221. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, Moores LK, Yusen RD, Konstantinides S, Jimenez D. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141(4):916–922.
222. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, Banyai M, Baumgartner I, Kucher N. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106(5):978–984.
223. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125(4): 1539–1545.
224. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165(15):1777–1781.
225. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1685–1689.
226. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(2):R103.
227. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatterlier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29(12):1569–1577.
228. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32(13):1657–1663.
229. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, Del CH, Moreno C, van der Hulle T, Huisman MV, Monreal M, Yusen RD, Jiménez D. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013;11(10):1823–1832.
230. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2014;43(6): 1678–1690.
231. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39(4):919–926.
232. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425–430.
233. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108(18): 2191–2194.
234. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;43(6):1669–1677.
235. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turk N, Sanchez JC, Mensi N, Perneger T, Hochstrasser D, Righini M. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):391–398.
236. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, Styczynski G, Kuch-Wocial A, Abramczyk P, Bartoszewicz Z, Berent H, Kuczynska K. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26(20):2166–2172.
237. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1235–1241.
238. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988; 9(5):534–540.
239. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116(4):427–433.
240. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, Zamora J, Muriel A, Aujesky D, Yusen RD. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136(4):974–982.
241. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31(15):1836–1844.
242. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, Elmer G, Barthel P, Strasser RH. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;160(2):294–300.
243. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olshewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28(2):224–229.
244. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2150–2157.
245. Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2013;102(1):73–80.
246. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;111(5).
247. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Pacho S, Wojciechowski A, Jankowski K, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8(4):651–658.

248. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wiloszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlinska M, Ciuzyński M, Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012;98(16):1221–1228.
249. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33(1):48–57.
250. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, Monreal M. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1795–1801.
251. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;96(4):478–482.
252. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347(15):1143–1150.
253. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402–1411.
254. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briangos S, Monreal M, Barrios V, Konstantinides S, Yusen RD. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011;66(1):75–81.
255. Agerof MJ, Schutgens RE, Moumli N, Eijkemans MJ, van der Griend R, Tromp EA, Biesma DH. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Hematol* 2011;86(8):646–649.
256. Becattini C, Casazza F, Forgiione C, Porro F, Fadin BM, Stucchi A, Lignani A, Conte L, Imperadore F, Bongarzone A, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest* 2013;144(5):1539–1545.
257. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, Roy PM, Parent F, Righini M, Perrier A, Lorut C, Tardy B, Benoit MO, Chatellier G, Meyer G. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(2):168–173.
258. Jiménez D, Kopecka D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL, Monreal M, Aujesky D, Sanchez O, Meyer G, Konstantinides S, Yusen RD, on behalf of the Protect Investigators. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(6):718–726.
259. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jiménez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014.
260. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112(11):1573–1579.
261. The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012;163(1):33–38.
262. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, Couturaud F, Verschuren F, Caille V, Meneveau N, Pacouret G, Roy PM, Righini M, Perrier A, Bertolotti L, Parent F, Lorut C, Meyer G. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2013;42(3):681–688.
263. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60(2):132–135.
264. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27(3):540–544.
265. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):130–136.
266. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;23(10):1089–1092.
267. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbrom AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;184(1):1–5.
268. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35(8):1948–1954.
269. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res* 2012; 129(4):e147–e151.
270. Delnoij TS, Accord RE, Weerwind PW, Donker DW. Atrial transseptal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolism. *Acute Card Care* 2012;14(4):138–140.
271. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, Willmer M, Rixe J, Nef H, Rolf A, Hamm C, Mollmann H. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2012;101(12):1017–1020.
272. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I, Watanabe K, Saito Y, Nakamura M, Sakuma M. Outcome of pulmonary embolism: analysis of 32 patients from a multicenter registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14(1):64–67.
273. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):994–1002.
274. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001100.
275. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009;122(10): 919–930.
276. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106(9):3049–3054.
277. Raschke RA, Gollhare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996;156(15):1645–1649.
278. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin vs. a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2):146–153.
279. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* 2011;118(20):5394–5400.
280. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995;15(1):119–123.
281. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intra-

- venous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349(18):1695–1702.
282. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;356(25):2653–2655.
283. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e24S–e43S.
284. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1087–1107.
285. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;340(8824):873–876.
286. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011;124(23):2554–2559.
287. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2804–2812.
288. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(7):375–386.
289. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, Robinson M, Barton S, Brunisholz K, Mower CP, Huntinghouse JA, Rollo JS, Siler D, Bair TL, Knight S, Muhlestein JB, Carlquist JF. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation* 2012;125(16):1997–2005.
290. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, Konstantinides S, Le Cessie S, Maltezos E, van der Meer FJ, Redekop WK, Remkes M, Rosendaal FR, van Schie RM, Tavridou A, Tziakas D, Wadelius M, Manolopoulos VG, Maitland-van der Zee AH. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med* 2013;369(24):2304–2312.
291. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, Rosenberg YD, Eby CS, Madigan RA, McBane RB, Abdel-Rahman SZ, Stevens SM, Yale S, Mohler ER III, Fang MC, Shah V, Horenstein RB, Limdi NA, Muldowney JA III, Gujral J, Delafontaine P, Desnick RJ, Ortel TL, Billett HH, Pendleton RC, Geller NL, Halperin JL, Goldhaber SZ, Caldwell MD, Califf RM, Ellenberg JH. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;369(24):2283–2293.
292. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Kesteven P, Christersson C, Wahlström B, Stafberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali E, Wadelius M. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369(24):2294–2303.
293. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–2352.
294. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772.
295. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
296. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–1297.
297. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
298. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406–1415.
299. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12(3):320–328.
300. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34(27):2094–2106.
301. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520–526.
302. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507–511.
303. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balasmin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125(3):e82–e86.
304. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82(8):966–970.
305. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, Nagel JS, Meyerovitz M, Kim D, Vaughan DE. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2(8606):293–298.
306. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, Bassand JP. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18(7):1141–1148.
307. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, Grollier G, Elaerts J, Mossard JM, Viel JF, Bassand JP. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(5):1057–1063.
308. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, Lesaffre E, Vanhove P, Verstraete M. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):239–245.
309. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):39–44.
310. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;101(3):557–562.
311. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submas-

- sive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014.
312. van De Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkino DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24(1):28–66.
313. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129(4):1043–1050.
314. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80(2):184–188.
315. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125(5):465–470.
316. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111(5):1241–1245.
317. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Califf RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 1995;108(4 Suppl):291S–301S.
318. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997;134(1):69–72.
319. Sharif M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013;111(2):273–277.
320. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010;137(2):254–262.
321. Chartier L, Béra J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ, Warembourg H, Théry C. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;99(21):2779–2783.
322. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J* 1989;118(3):569–573.
323. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010;137(1):164–170.
324. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995;129(4):826–827.
325. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(2):373–377.
326. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, Brown KA, Gass AL, Spielvogel D, Lansman SL. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2012;94(1):104–108.
327. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* 2012;94(3):785–791.
328. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, Mihaljevic T, Rizzo RJ, Cohn LH, Aklog L, Byrne JG. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):1018–1023.
329. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, Schmidli J, Carrel T. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(1): 90–94.
330. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, Minakawa M, Daitoku K, Suzuki Y. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011;91(3): 728–732.
331. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105(12): 1416–1419.
332. Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS, Ahmad RM, Byrne JG. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(6):1423–1429.
333. Vohra HA, Whistance RN, Mattam K, Kaarne M, Haw MP, Barlow CW, Tsang GM, Livesey SA, Ohri SK. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2010;90(6):1747–1752.
334. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(11): 1431–1440.
335. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014;35(12): 758–764.
336. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Müller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Härtel D, Grünwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129(4):479–486.
337. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012;125(5):478–484.
338. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Muñoz FJ, Yusen R, Monreal M; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(16):1675–1683.
339. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev* 2005;19(4):179–202.
340. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011;364(9):861–869.
341. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d’Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112(3):416–422.
342. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci* 2005;330(2):82–87.
343. Zhu X, Tam MD, Bartholomew J, Newman JS, Sands MJ, Wang W. Retrievability and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(6):806–812.
344. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR, McNally M, Jacoby RC, Link D, Janczyk RJ, Ivascu FA, McCann M, Obeid F, Hoff WS, McQuay N Jr., Tieu BH, Schreiber MA, Nirula R, Brasel K, Dunn JA, Gambrell D, Huckfeldt R, Harper J, Schaffer KB, Tominaga GT, Vences FY, Sperling D, Hoyt D, Coimbra R, Rosengart MR, Forsythe R, Cothren C, Moore EE, Haut ER, Hayanga AJ, Hird L, White C, Grossman J, Nagy K, Livaudais W, Wood R, Zengerink I, Kortbeek JB. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007;62(1):17–24.
345. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997;157(3):305–308.
346. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1276–1290.

347. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruip MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1500–1507.
348. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012;40(3):742–749.
349. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodríguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126(1):e1–e5.
350. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezudo MA, Jimenez D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Nauffal D. [A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol* 2007;43(11):617–622.
351. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42(1):134–144.
352. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327(21):1485–1489.
353. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140(11):867–873.
354. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322(18): 1260–1264.
355. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Favre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group *see commentst.* *N Engl J Med* 1998;338(7):409–415.
356. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2123–2129.
357. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMO-US). *J Clin Oncol* 2004;22(10):1944–1948.
358. Agnelli G, Prandoni G, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139(1):19–25.
359. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88(3):407–414.
360. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Lärfsars G, Leijd B, Linder O, Logna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336(6):393–398.
361. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149(2–4):66–69.
362. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007;147(11):766–774.
363. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfsars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332(25):1661–1665.
364. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N Z Med J* 2002;115(1155):257–260.
365. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3078–3083.
366. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivetto I, Conti A, Zanobetti M, Polidori G, Pieralli F, Peiman N, Becattini C, Agnelli G. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2151–2156.
367. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780–1789.
368. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366(21):1959–1967.
369. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367(21):1979–1987.
370. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709–718.
371. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708.
372. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, Geerts W, LeClerc J, Neemeh J, Powers P. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74(2):606–611.
373. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992; 340(8824):873–876.
374. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334(7595):674.
375. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism [published erratum appears in *N Engl J Med* 1999 Jul 22;341(4):298]. *N Engl J Med* 1999;340(12):901–907.
376. Akl EA, Labeledi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD006650.
377. Akl EA, Vaisreddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD006649.
378. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41(4):985–990.
379. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34(6):1219–1263.
380. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Ma-

- chado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34–D41.
381. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;41(2):462–468.
382. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110(1):83–91.
383. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(3):201–206.
384. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenbock H, Adlbrecht C, Georgopoulos A, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(4):678–684.
385. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(14):1211–1218.
386. Firth AL, Yao W, Ogawa A, Madani MM, Lin GY, Yuan JX. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298(5):C1217–C1225.
387. Yao W, Firth AL, Sacks RS, Ogawa A, Auger WR, Fedullo PF, Madani MM, Lin GY, Sakakibara N, Thistlethwaite PA, Jamieson SW, Rubin LJ, Yuan JX. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;296(6):L870–L878.
388. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X, Desantis DJ, Ngo D, Woods VL Jr. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009;114(9):1929–1936.
389. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115(16):2153–2158.
390. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R. Vascular and right ventricular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(1):224–232.
391. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94(1):97–103.
392. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jaïs X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124(18):1973–1981.
393. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379(9815):537–546.
394. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42(3):689–700.
395. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48(5):680–684.
396. Seferian A, Helal B, Jaïs X, Girerd B, Price LC, Günther S, Savale L, Dorfmueller P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Montani D. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40(1):75–83.
397. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(12):1287–1295.
398. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(3):702–710.
399. Cummings KW, Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am* 2010;48(1):51–65.
400. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(1): 79–82.
401. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Düber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012;22(3):607–616.
402. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;103(6) (Pt 1):844–850.
403. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, Morsolini M, Darteville P. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(3):735–742.
404. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9800):1379–1387.
405. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(6):748–755.
406. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;99(19):1415–20.
407. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(7):725–736.
408. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(6):756–762.
409. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41(4):985–90.
410. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2127–2134.
411. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):319–329.
412. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic throm-

- boembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D92–D99.
413. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76(5):1457–1462.
414. Rubin LJ, Hoepfer MM, Klepetko W, Galieff N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(7):601–607.
415. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44(5):452–457.
416. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147–3197.
417. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(12):1461–1464.
418. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 2007;147(3):165–170.
419. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5):1004–1011.
420. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61(2):189–196.
421. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298(3):317–323.
422. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, Collignon MA, Thiam R, Redheuil A, Meyer G, Frija G. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 2011; 258(2):590–598.
423. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(3):W214–W220.
424. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol* 2009;114(1):124–129.
425. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(5):1223–1227.
426. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007;17(10):2554–2560.
427. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1170–1175.
428. Balan KK, Critchley M, Vedavathy KK, Smith ML, Vinjamuri S. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br J Radiol* 1997;70(832):338–340.
429. Bourjeily G, Khalil H, Raker C, Martin S, Auger P, Chalhoub M, Larson L, Miller M. Outcomes of negative multi-detector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 2012; 190(1):105–111.
430. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(8):1356–1370.
431. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;101(3):428–438.
432. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2013;11(2):270–281.
433. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106(2):401–407.
434. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;109(9):1020–1024.
435. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoal C, Priollet P, Cohen C, Yvelin N, Schved JF, Tournaire M, Borg JY. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108(11):1134–1140.
436. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S.
437. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;146(3):211–222.
438. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(3):271–276.
439. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, Baron JA, Sørensen HT. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010;103(7):947–953.
440. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, Rossi D, Gentilini F, Crippa C, Galli M, Nozzoli C, Ria R, Marasca R, Montefusco V, Baldini L, Elice F, Callea V, Pulini S, Carella AM, Zambello R, Benevolo G, Magarotto V, Tacchetti P, Pescosta N, Cellini C, Polloni C, Evangelista A, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Tosi P, Boccadoro M. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29(8):986–993.
441. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schunemann H. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD006468.
442. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de Gonzales A, Canonico M, Reeves G, Beral V. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009;339:b4583.
443. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Sohne M, Leebeek FW, Bossuyt PM, Büller HR. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost* 2010;104(4):831–836.
444. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010;125(6):518–522.
445. Engelke C, Manstein P, Rummeny EJ, Marten K. Suspected and incidental pulmonary embolism on multidetector-row CT: analysis of technical and morphological factors influencing the diagnosis in a cross-sectional cancer centre patient cohort. *Clin Radiol* 2006; 61(1):71–80.
446. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging* 2005;5(1):25–26.
447. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer in-

- cidentially diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2405–2409.
448. Abdel-Razeq HN, Mansour AH, Ismael YM. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome: a comprehensive cancer center experience. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:153–158.
449. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, Kwon OJ, Lee KS, Park K, Ahn MJ. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer* 2010;69(3):330–336.
450. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Sampedro AL, Monreal M. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100(1):26–31.
451. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, Monreal M, RIETE I. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100(5):789–796.
452. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):285–291.
453. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;126(4):448–454.
454. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100(3):435–439.
455. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):760–765.
456. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, Ali SS, Shapira I, Greben C, Nier-Shoulson N, Akerman M, Lesser M, Budman DR. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012;20(11):2865–2872.
457. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, Monreal M. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2008;6(2):251–255.
458. Sørensen HT, Svaerke C, Farkas DK, Christiansen CF, Pedersen L, Lash TL, Prandoni P, Baron JA. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(4):586–593.
459. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Prins MH. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(11):2391–2396.
460. van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, Büller HR, Dutilh JC, ten Cate-Hoek A, Van Den Heiligenberg SM, Van Der Meer J, Otten JM. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011;9(1):79–84.
461. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brillhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorrana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):56–70.
462. Mandala M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMOClinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi85–vi92.
463. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging* 2005;5(1):25–26.
464. Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4):436–444.
465. Bach AG, Restrepo CS, Abbas J, Villanueva A, Lorenzo Dus MJ, Schöpf R, Imanaka H, Lehmkuhl L, Tsang FH, Saad FF, Lau E, Rubio Alvarez J, Battal B, Behrmann C, Spielmann RP, Surov A. Imaging of nonthrombotic pulmonary embolism: biological materials, nonbiological materials, and foreign bodies. *Eur J Radiol* 2013;82(3):e120–e141.
466. Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ J* 2007;71(5):772–775.
467. Wolf F, Scherthaner RE, Dirisamer A, Schoder M, Funovics M, Kettenbach J, Langenberger H, Stadler A, Loewe C, Lammer J, Cejna M. Endovascular management of lost or misplaced intravascular objects: experiences of 12 years. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(3):563–568.
468. Parisi DM, Koval K, Egol K. Fat embolism syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2002;31(9):507–512.
469. Jorens PG, Van ME, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2009;34(2):452–474.
470. Lin CC, Liu PH, Kao SJ, Chen HI. Effects of phorbol myristate acetate and sivelestat on the lung injury caused by fat embolism in isolated lungs. *J Biomed Sci* 2012;19:3.
471. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med* 1992;20(8):1169–1177.
472. Muth CM, Shank ES. Gas embolism. *N Engl J Med* 2000;342(7):476–482.
473. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, Roberts CL, Spong C, Sullivan E, van Roosmalen J, Zwart J. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:7.
474. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med* 2003;115(3):228–232.