

# De la dispnee la embolia pulmonară la pacientul din ambulator: aspecte clinico-terapeutice

## *From dyspnea to pulmonary embolism in ambulatory patients: clinical and therapeutic aspects*

Asist. Univ. Dr. ALICE BĂLĂCEANU

Spitalul Clinic Județean Ilfov, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

*Tromboembolismul venos (TEV) este o entitate clinică ce cuprinde tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP). Factorii de risc pentru TEV sunt: TEV în antecedente sau istoric familial de TEV, sarcina, postpartum, anticoncepționalele estrogenice, neoplazia, imobilizarea prelungită, traumatismele sau intervențiile chirurgicale recente, varicele, zborul cu avionul peste 8 ore. Pacienții din ambulator, în special cei cu cancer sau femeile însărcinate, cu trombofilie sau sindrom antifosfolipidic necesită o atenție specială și un tratament profilactic.*

**Cuvinte cheie:** tromboembolism venos, ambulator, tratament profilactic

### ABSTRACT

*Venous thromboembolism (VTE) is a clinical entity that includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). Risk factors for VTE are: history of VTE or family history of VTE, pregnancy, postpartum, estrogen pills, neoplasia, prolonged immobilization, trauma or recent surgery, varicose veins, flying over 8 hours. Outpatients, particularly those with cancer or pregnant women with thrombophilia or antiphospholipidic syndrome require special attention and prophylactic treatment.*

**Key words:** venous thromboembolism, outpatient, prophylaxis

**T**romboembolismul venos (TEV) este o entitate clinică ce cuprinde tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP). Factorii de risc pentru TEV sunt: TEV în antecedente sau istoric familial de TEV, sarcina, postpartum, anticoncepționalele estrogenice, neoplazia, imobilizarea prelungită, traumatismele sau intervențiile chirurgicale recente, varice, zborul cu avionul peste 8 ore.

Marea majoritate a femeilor nongravidă cu tromboză venoasă profundă au tromboză proximală cu afectarea venelor gambei (58%-87%), în timp ce trombi venoși proximali izolați apar în mod neobișnuit (0-13%). În schimb, în timpul sarcinii, 71% dintre cazurile de tromboză venoasă profundă apar la nivelul venelor proximale și 64% din acestea sunt în regiunea ilio-femurală. Tromboza venoasă profundă ilio-femurală apare predominant pe stânga (95% dintre cazuri). La

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alice Bălăceanu, Spitalul Județean Ilfov, B-dul Basarabia Nr. 49-51, București  
e-mail: alicabalaceanu@yahoo.com

gravide riscul de tromboză venoasă crește de 4-5 ori, chiar din primul trimestru de sarcină, fiind mai mare în ultimul trimestru. Postpartum riscul de TEV este și mai înalt, în primele 6 săptămâni fiind de 20-80 ori mai mare, iar în prima săptămână de 100 ori mai mare. TEV este responsabilă de 10% dintre decesele materne. La femeile însărcinate cu TEV, 75-80% sunt tromboze venoase profunde și 20-25% embolii pulmonare. Jumătate dintre acestea apar în timpul sarcinii și jumătate postpartum.

Condiții medicale și complicații ale sarcinii și nașterii asociate cu risc crescut de TEV sunt tromboza în antecedente și trombofilia. Aproximativ 15-25% dintre evenimentele tromboembolice în sarcină sunt recurente, iar riscul de recurență în sarcină crește de 3-4 ori. Trombofilia apare la 20-50% dintre pacientele cu TEV în sarcină și postpartum.

*Sindromul antifosfolipidic* este o altă condiție favorizantă a TEV și este definit prin criterii clinice și paraclinice. Criterii clinice sunt:

- tromboza vasculară;
- morbiditate în sarcină cu:
  1. moarte a fătului morfologic normal după 10 săptămâni de gestație
  2. naștere prematură a nou-născutului morfologic normal, înainte de săptămâna 34 de gestație, din cauza eclampsiei, preeclampsiei severe sau insuficienței placentare
  3. mai multe avorturi spontane consecutive, neexplicate, înainte de săptămâna 10 de gestație.

Criteriile paraclinice sunt:

- Anticoagulant lupic plasmatic în  $\geq 2$  determinări, la interval de  $\geq 12$  săptămâni
- Anticorpi anticardiolipinici IgG și/sau IgM serici/plasmatici, în titru mediu sau înalt, în  $\geq 2$  determinări la interval de  $\geq 12$  săptămâni (ELISA).
- Anticorpi anti- $\beta 2$ -glycoprotein I IgG și/sau IgM serici/plasmatici,  $\geq 2$  determinări la interval de  $\geq 12$  săptămâni (ELISA).

Pacienții cu *cancer* au risc de TEV de 6 ori mai mare comparativ cu cei fără cancer, în timp ce numai 20% dintre aceștia au cancer activ. Acest risc se manifestă în special la pacienții spitalizați, cu tratament chirurgical sau medical sistemic. Riscul de tromboză la pacienții cu cancer nespitalizați variază larg în funcție de tipul de cancer, tratament și comorbidități. Dintre aceștia au un risc crescut cei cu terapie sistemică activă. Incidența TEV la pacienții cu cancer a crescut în ultimele decade și datorită metodelor de diagnosticare. Circa  $\frac{3}{4}$  dintre pacienții cu embolie pulmonară nesuspicionată, depistată la CT de

stadializare sunt simptomatici și clinic semnificativ. Riscul crește suplimentar la pacienții cu cancer și chimioterapie sistemică. Incidența crescută a EP se explică și prin alți factori: boli acute cu spitalizări frecvente, intensitatea crescută a tratamentului specific, noi terapii cu efecte secundare la nivelul endoteliului vascular (bevacizumab), agenți stimulatori de eritropoieză, transfuzii sangvine și trombocitare. Consecințele nefaste ale TEV la pacienții cu cancer sunt: mortalitate crescută, stadiu avansat de boală când cancerul se diagnostichează în primul an de la episodul de TEV, predictor semnificativ de supraviețuire redusă la 2 ani în cancerul de sân, chiar dacă boala este localizată.

Embolia pulmonară trebuie suspiciată la orice pacient cu dispnee nou apărută sau agravată, durere toracică sau hipotensiune susținută în absența unei alte cauze evidente.

Diagnosticul TEV se bazează pe evaluarea *probabilității clinice*, pe baza *prezentării clinice* și a *factorilor de risc* la pacientul respectiv. Triada clinică clasică cu junghi toracic-dispnee-hemoptizie apare la o minoritate dintre pacienți, dispneea fiind simptomul, dar și semnul cvasipatognomic în circa 84% dintre cazurile cu probabilitate clinic înaltă.

Principalele tipuri de prezentare clinică ale EP sunt:

- infarct pulmonar, cu durere pleuritică, ce necesită diagnostic diferențial cu pneumonia.
- dispnee neexplicată la efort/repaus în cazul EP moderate, ce implică diagnostic diferențial cu insuficiență cardiacă congestivă, pneumonie, BPOC, astm bronșic
- sincopă cu tablou clinic de cord pulmonar acut, în EP masivă, presupunând diagnostic diferențial cu edem pulmonar acut, infarct miocardic acut, șoc.

Investigatorii PIOPED au prezentat semnele și simptomele apărute la pacienții cu EP confirmată angiografic în ordinea frecvenței: dispnee 84% dintre cazuri, durere toracică/pleuritică 74%, anxietate 59%, tuse 53%, hemoptizie 30%, paloare 27%, durere toracică nespecifică 14%, sincopă.

În practica clinică sunt utilizate criteriile Wells modificate pentru determinarea probabilității de embolie pulmonară, ca număr total de puncte, considerându-se probabilitate înaltă  $>6$ , moderată 2.0-6.0 și scăzută  $<2$  puncte:

- simptome clinice TVP 3.0
- alte diagnostice mai puțin probabile, ca EP 3.0
- AV  $>100$ /min. 1.5

- imobilizare sau intervenții chirurgicale cu 4 săptămâni înainte 1.5
- TVP/EP în antecedente 1.5
- hemoptizie 1.0
- neoplazie 1.0

Riscul de TEV recurent crește cu: 17% pe decada de vârstă, sexul masculin (B:F=3:1), 24%/10 kg/mp creștere index de masă corporală, nivelul factorului VIII (pacienți >70 ani, risc de 3x mai mare dacă >225, comparativ cu <135, iar la pacienți <70 ani, risc de 8x mai mare dacă factorul VIII >130 comparativ cu <90), hiperhomocisteinemie de 2,7 ori, anticorpi antifosfolipidici, factori de risc cardiovasculari (obezitate, fumat, diabet zaharat, HDL scăzut).

În ceea ce privește *diagnosticul paraclinic* D-dimerii au valoare limitată. Specificitatea unui nivel crescut de D-dimeri este redusă la pacienții cu cancer, bătrâni, spitalizați, gravide. EKG-ul este nespecific, numai în 20% dintre cazurile de EP apare pattern-ul tipic de cord pulmonar acut sau supraîncărcare dreaptă, tip S1Q3T3. Ecografia cardiacă și vasculară poate confirma suspiciunea clinică de TEV, dar CT rămâne metoda de certitudine a diagnosticului, intens utilizată în practica clinică.

Riscul global de TEV presupune atât riscul de deces, cât și de complicații timpurii (șoc, insuficiență ventriculară dreaptă, aritmii, insuficiență renală, hemoragie gastro-intestinală, hemoptizie, hematurie) sau tardive (EP cronică, hipertensiune pulmonară cronică, hemoptizie severă, hemoragii majore, tromboză venoasă profundă recurentă, insuficiență venoasă cronică).

*Tratamentul curativ* se efectuează de regulă în spital, dar *tratamentul profilactic* se efectuează în ambulator. Indicațiile de anticoagulare profilactică în timpul sarcinii sunt: trombofilia moștenită sau dobândită și istoricul de tromboză. Ideal, evaluarea pacientelor ce pot necesita anticoagulare în timpul sarcinii trebuie făcută înainte de concepție sau în primele săptămâni de sarcină. Pacientele cu condiții medicale care le pot situa în categoria de risc înalt de mortalitate maternă datorită trombozelor, trebuie consiliate să nu rămână însărcinate, cum ar fi: proteze valvulare mecanice, hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică, istoric de tromboză recurentă în timpul anticoagularii corespunzătoare, istoric de infarct miocardic. Administrarea anticoagulantelor pentru prevenirea TEV în sarcină se face conform protocoalelor, cu Enoxaparină,

doza în funcție de greutatea corporală (<50 kg – 20 mg/zi sc, 50-90 kg – 40 mg/zi sc, >90 kg – 40 mg x 2/zi sc) sau cu Heparină (în trimestrul I 5000u x 2/zi sc, în trimestrul II 7500u x2/zi sc, în trimestrul III 10000u x2/zi sc).

Indicațiile de tratament anticoagulant profilactic în sarcină sunt:

Fără trombofilie, cu antecedente de TEV, timp de 6 săptămâni postpartum dacă a avut eveniment trombogenic și cât mai devreme în sarcină până la 6 săptămâni postpartum dacă nu a avut eveniment trombogenic.

La pacientele cu trombofilie cunoscută, cu prim episod de TEV, se inițiază cât mai devreme în sarcină până la 6 săptămâni postpartum și se continuă 6-12 luni în caz de deficite de antitrombină, proteina C, S, factor V heterozigot, mutații G20210A protrombină, homocisteinemie, factor VIII >90% sau mai mult de 12 luni în caz de sindrom antifosfolipidic sau factor V + mutații G20210A protrombină. În caz de recurență TEV, anticoagularea se face à la long.

La pacientele cu trombofilie cunoscută fără TEV, dacă au deficit AT III, factor V Leiden homozigot, ≥2 factori minori, se inițiază cât mai devreme anticoagularea, până la 6 săptămâni postpartum, iar în caz de sindrom antifosfolipidic se administrează aspirină 75 mg/zi ± heparină cât mai devreme în sarcină, până la 6-8 săptămâni postpartum.

În cazul pacienților oncologici, recomandările Societății Americane de Oncologie Clinică pentru profilaxia TEV la pacienții cu cancer sunt: la pacienți spitalizați, în absența hemoragiilor sau altor contraindicații pentru anticoagulare și la toți pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pentru neoplazie, cu tratament inițiat preoperator sau cât mai devreme posibil postoperator. La pacienții cu risc înalt, terapia durează 4 săptămâni și combină profilaxie farmacologică și mecanică. Nu se recomandă profilaxia de rutină la pacienții cu cancer nespitalizați, cu excepția pacienților cu mielom multiplu și tratament combinat cu talidomidă/lenalidomidă, plus chimioterapie sau dexametazonă. Pacienții cu cancer și TEV beneficiază de heparină cu greutate moleculară mică, 5-10 zile, iar profilaxia secundară poate fi continuată până la 6 luni sau indefinit, dacă boala este activă.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Agnelli G., Becattini C.** – Acute Pulmonary Embolism. *NEJM* 2010; 363:266-274
2. **Chan W.S., Spencer F., Ginsbergm J.** – Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* 2010, 182(7): 657-660
3. **Lyman G.** – Cancer, Clots and Consensus: New Understanding of an Old Problem. *J Clin Oncol* 2009, 27(29):4821-4826
4. **James A.H.** – Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 277-85
5. **Marik P., Plante L.** – Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *NEJM* 2008; 359: 2025-2033
6. **Zhu T., Martinez I., Emmerich J.** – Venous Thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2009; 29: 298-310
7. **Tatu-Chițoiu G.** – Tromboembolismul venos între teorie și practică. Curs SRC 2011
8. **Dresang L., Fontaine P., Leeman L., King V.** – Venous Thromboembolism During Pregnancy. *Am Fam Physician* 2008; 77(12): 1709-1716
9. **Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., et al.** – 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
10. **The PIOPED Investigators** – Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263(20):2753-59
11. **Farmer-Boatwright M.K., Roubey R.** – Venous Thrombosis in the Antiphospholipidic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2009; 29:321-325
12. **Douketis J., Tosetto A., Marcucci M., Baglin T., Cosmi B., Cushman M., Kyrle P., Poli D., Trait R.C., Iorio A.** – Risk of recurrence after venous thromboembolism in man and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d813
13. **Selby R., Geerts W.** – Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 286-92
14. **Lyman G.H., Khorana A.A., Falanga A. et al.** – American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(34):5490-505

Vizitați site-ul

**SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI**

**www.samf.ro**