

---

TEZĂ DE DOCTORAT

**Managementul trombembolismului  
pulmonar: corelații clinico-imagistice**

Doctorand **Raluca-Daria Matei**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Ioan Manițiu**



*SIBIU 2013*

## Introducere

*Mult timp, managementul TEP a fost caracterizat de o dezamăgitoare lipsă de eficacitate și eficiență. TEP este patologia ce a provocat 'frică', atât în rândul pacienților, cât și în rândul medicilor. Comparativ cu IMA, care în ultimii 20 de ani a avut o evoluție cel puțin spectaculoasă din punct de vedere al managementului și mai ales al metodelor de tratament, cu impact major asupra mortalității și prognosticului pe termen lung, TEP nu a avut aceeași șansă.*

*În ultimii ani, primește mai multă atenție ca niciodată. S-au făcut progrese vizibile prin dezvoltarea de modele structurate pentru evaluarea probabilității clinice, prin posibilitatea testării D-Dimerilor pe scară largă și prin aportul pe care îl aduce MDCT; toate acestea fac ca abordarea pacientului cu suspiciune de TEP să fie radical îmbunătățită.*

*Ca și patologie, TEP nu aparține unei singure specialități; este necesară o abordare interdisciplinară, care să implice urgentistul, cardiologul, medicul internist, hematologul, chirurgul cardiovascular și medicul intervenționist.*

*Educația continuă a medicilor, dar și a pacienților, constituie un prim pas în reducerea mortalității acestei patologii redutabile. Primii, contribuie prin aplicarea recomandărilor din ghiduri, în ideea asigurării celui mai bun serviciu medical posibil, adaptat la logistica locală. Totodată se impun educarea populației asupra TEV, cu privire la semne, simptome și factori de risc.*

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

### **Generalități**

Noțiunea de tromboembolism pulmonar (TEP) definește condiția clinică care rezultă din obstrucția trombotică a arterelor pulmonare sau a ramurilor acestora. Trombii pot migra în patul arterial pulmonar din sistemul venos profund sau din cordul drept, sau, mai rar, se pot forma „în situ” la nivelul arterelor pulmonare. Embolia pulmonară (EP) este o urgență cardiovasculară relativ comună. TEP reprezintă cea de a treia afecțiune cardiovasculară, ca frecvență, după infarctul miocardic acut (IMA) și accidentul vascular cerebral (AVC).

Ghidul ESC referitor la embolia pulmonară, lasă „în lucru” o serie de probleme legate de conduita optimă de tratament și diagnostic. Studiile în derulare și datele rezultate din

registre vor aduce, cu siguranță, elemente utile pentru managementul adecvat al acestei patologii.

### ***Istoria patologiei***

Deși descrieri despre tulburările de coagulare au apărut în China, în jurul anilor 2650 înainte de Hristos, primele însemne despre tromboza venoasă se pare ca au fost gasite în Italia, în jurul anilor 1271.<sup>1,2</sup>

Rudolf Virchow a fost cel care a descris triada de factori ce contribuie la această patologie: staza venoasă, injuria endotelială și tulburările de coagulare. Tratamentul lui Virchow pentru embolia venoasă cuprindea: comprese calde, lipitori și repaus la pat.

Prima ligatură venoasă în scop terapeutic a fost menționată în 1680. Embolectomia chirurgicală a fost descrisă pentru prima dată în 1908. Dezvoltarea bypass-ului cardio pulmonar a făcut ca embolectomia să devină o procedură mai sigură, prima embolectomie cu succes, utilizând by-pass-ul cardiopulmonar, fiind efectuată în 1961.<sup>1,2,4</sup>

Heparina a fost izolată în 1918, din ficatul de câine, și utilizată în tromboza venoasă în 1938, cu rezultate discutabile din punct de vedere benefic – risc<sup>6</sup>. Anticoagulantele orale au fost descoperite în 1920, când veterinarul Schofield și Roderick au arătat că trifoiul produce boli hemoragice la bovine. Astfel, în 1940 la Universitatea Wisconsin, a fost sintetizat din trifoi, dicumarolul. Ulterior, a apărut warfarina, utilizată pentru prima dată în 1955.<sup>1,4,5</sup> Terapia trombolitică a apărut în 1964, când Streptokinaza a fost izolată de către William Smith Tillet, care a observat ca plasma umană coagulată, se lichefiază în prezența culturilor de Streptococi.

### ***Epidemiologie***

Incidența EP este estimată a fi mai mare de 1 la 1000 cazuri, cu o mortalitate la 3 luni de aproximativ 15%. Într-un studiu efectuat pe o perioadă de 20 ani, în SUA, diagnosticul de TEP a fost identificat pe certificatele de deces cu un procent de 1,3%, din aproximativ 43 milioane de cazuri. Dintre acestea, 33,9% au avut TEP ca și cauză principală a decesului. Acesta a afectat 56% dintre bărbați, și 46% dintre femei. Mortalitatea prin TEP a fost cu 50% mai mare printre pacienții de culoare fată de rasa albă, și cu 50% a acestora din urma, față de alte rase. De asemenea, mortalitatea printre bărbați a fost cu 30% mai mare față de femei.

Nu există însă o evidență clară a acestei patologii, datorită prezentării clinice nespecifice, TEP fiind cunoscut ca „marele simulator”. Registre - IPER, RIETE, ZATPOL, registrele naționale precum Registrul Roman de Embolie Pulmonară, prin datele pe care le dețin, vor oferi o caracterizare mai exactă a aspectelor legate de epidemiologie, mortalitate, morbiditate, tratament, prognostic<sup>4</sup>.

## ***Istoria naturală, severitate, mortalitate, morbiditate***

Evoluția TEP depinde foarte mult de intervalul de timp în care este stabilit diagnosticul și de atitudinea terapeutică adoptată.

Dintre factorii care influențează cel mai mult evoluția naturală a TEP, enumerăm: cel mai important îl constituie gradul de obstrucție, ulterior vin statusul hemodinamic, statusul cardiopulmonar preexistent, vechimea trombozei și gradul de tromboliză spontană a endoteliului pulmonar<sup>8</sup>.

Mortalitatea la o lună, este de 8% în cazul pacienților tratați, și de 30 % în cazul celor netratați; mortalitatea acută se corelează cu hipotensiunea și disfuncția ventriculară dreaptă, care sunt agravate de pre existența unei patologii cardiace<sup>8</sup>.

## ***Evaluarea probabilității clinice***

Determinarea probabilității clinice pretest poate fi făcută empiric de către medicul curant, luând în calcul antecedentele patologice, istoricul bolii pacientului, examenul clinic, totul bazându-se pe experiența și judecata clinicianului. Principala limitare a raționamentului clinic este lipsa de standardizare și imposibilitatea de a o însuși. Din acest motiv, în ultimii ani, au fost formulate câteva reguli explicite de predicție clinică.

Cel mai frecvent utilizată este regula canadiană de predicție clinică formulată de Wells și colaboratorii. În Europa este utilizată de asemenea regula Geneva revizuită.

## ***Diagnostic***

Pentru pacenții cu risc non-înalt, ESC propune un model de algoritm de diagnostic (Fig. 5), care, împreună cu cel propus pentru pacenții cu risc înalt (Fig.6), sunt cele mai utilizate la ora actuală.

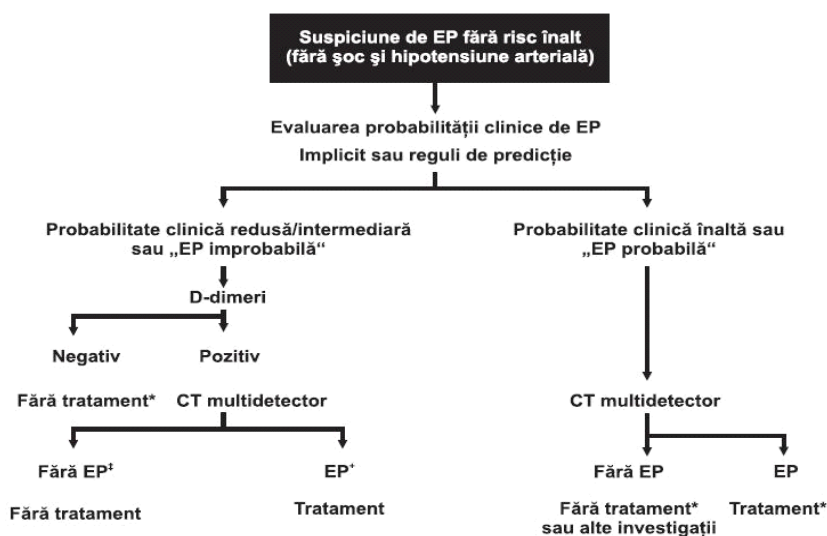


Figura 5- Algoritm diagnostic pentru pacenții cu suspiciune de TEP fără risc înalt<sup>4</sup>

Pacienții cu risc înalt, sunt pacienții instabili hemodinamic, care se prezintă cu hipotensiune severă (<90mmHg) sau șoc cardiogen, în absența tulburărilor de ritm, a hipovolemiei sau sepsis-ului care să explice deteriorarea hemodinamică (Fig3)<sup>4</sup>.

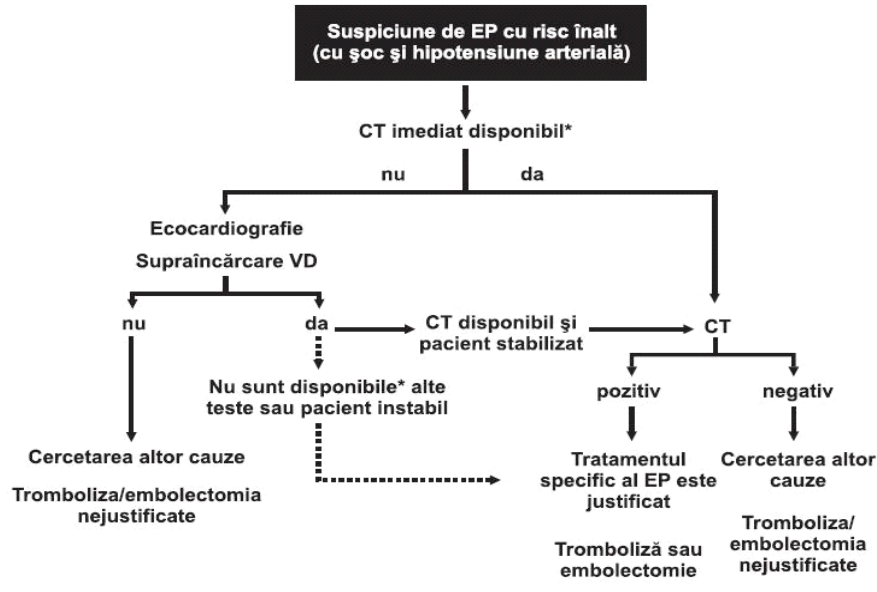


Figura 6- Algoritm diagnostic pentru pacienții cu suspiciune de TEP și risc înalt<sup>4</sup>

### ***Prognostic***

Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) este un scor de prognostic standardizat, care printre alți parametri clinici a încorporat tensiunea arterială sistolică, pentru a prezice riscul de evoluție negativă legat de TEP. Aceste scoruri au fost validate pentru a identifica pacienții cu risc scăzut, stabili clinic pentru care se poate opta pentru tratamentul ambulator. Pacienții sunt încadrați în cinci clase de risc, cu creștere gradată a mortalității și morbidității.

### ***Tratament***

În cazul pacienților cu TEP, stabili hemodinamic, în general, medicii preferă terapia medicamentoasă în schimbul celei chirurgicale, în condițiile în care pacienții nu au contraindicații pentru administrarea de anticoagulant sau fibrinolic. Odată cu progresele făcute în ultimul deceniu în ceea ce privește tehnica chirurgicală noninvazivă, această

atitudine terapeutică preferată până acum, ar putea să-și piardă locul, mai ales în situațiile în care există trombi de dimensiuni mari, ce determină instabilitate hemodinamică<sup>1</sup>.

### ***Concluzie***

De la prima diagnosticare a TVP, cu sute de ani în urma, s-a învățat și s-a evoluat mult în toate aspectele ce țin de TEP, de la diagnostic și până la tratament. S-au făcut progrese vizibile în înțelegerea proceselor fiziopatologice, în recunoașterea factorilor de risc și a factorilor epidemiologici. Deoarece coagularea este un proces atât de complex, este puțin probabil să asistăm cândva la eradicarea TEP. Recunoașterea în timp util, diagnosticarea prin teste tot mai exacte, vor contribui la reducerea mortalității și morbidității. Anticoagulantele noi, câștigă tot mai mult teren în studii, prin faptul că sunt mai sigure, mai ușor de administrat, și pot înlocui anticoagulantele din generațiile anterioare, când acestea din urmă au efecte adverse. Cercetarile viitoare se vor concentra mai mult pe înțelegerea factorilor genetici implicați în TEV, și de aici spre farmacogenetică, în ideea individualizării tratamentului. Prin determinarea cărui tip de tratament i se potrivește fiecărui pacient în parte, se va crește eficacitatea terapeutică, medicamentoasă și mecanică.

## **CONTRIBUȚII PERSONALE**

### ***Introducere***

Progresele făcute în ultimii ani în ceea ce privește gestionarea pacienților cu suspiciune de TEP au îmbunătățit acuratețea depistării acestei patologii, și au făcut ca algoritmi de diagnostic să fie mai siguri și mai ușor de utilizat în practica de zi cu zi. În ciuda acestora, tromboembolismul pulmonar se menține printre afecțiunile cu mortalitate și morbiditate crescută.

În serviciul de urgență, tromboembolismul pulmonar este suspectat la majoritatea pacienților ce se prezintă pentru acuze respiratorii (dispnee, tahipnee), și dureri toracice.

### ***Scopul studiului I***

Evidențierea particularităților de prezentare clinică inițială, a principalelor modificări apărute în cadrul investigațiilor paraclinice, și evoluția în funcție de acestea la pacienții cu suspiciune de TEP.

## ***Obiectivele studiului I***

1. Sabilirea particularităților de prezentare clinică inițială a pacienților cu suspiciune de TEP, obiectivate prin scorul Wells
2. Analiza principalelor modificări apărute în cadrul investigațiilor imagistice la pacienții cu suspiciune de TEP
3. Evidențierea tratamentului recomandat ulterior, individualizat în funcție de prezentarea clinică și aspectul CT
4. Corelații între principalele modificări imagistice și mortalitatea imediată, intraspital

## ***Material și metodă studiul I***

Studiu prospectiv, 88 pacienți care s-au adresat serviciului UPU Cardiologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, în perioada ianuarie 2012- iunie 2013.

Criteriile de includere în studiu - în prezența semnelor și simptomelor ce ridicau suspiciunea de TEP, la pacienți ce aveau la internare valori crescute ale D-dimerilor serici  
Criterii de excludere - valorile DD serici negative.

Colectarea datelor a constat în analiza prospectivă a pacienților, a fișelor de observație cu notarea datelor anamnestice, clinice, de evoluție, și a rezultatelor examinărilor clinice, paraclinice, de laborator și imagistice efectuate

Diagnosticul clinic a fost confirmat sau infirmat prin efectuarea examenului CT.

## ***Metodologie***

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat utilizând programele Microsoft Excel din pachetul Microsoft Office 2010 și SPSSv.20. Variabilele categorice sunt exprimate ca și procente, datele sunt prezentate ca medii aritmetice, cu deviație standard și procentaje. Analiza prin regresie logistică multivariată (testul  $\chi^2$ , testul ANOVA, testul neparametric Kruskal Wallis) a fost aplicată pentru stabilirea corelațiilor cu semnificație statistică dintre parametrii clinici, de laborator, paraclinici și evoluție / prognostic.

## ***Rezultate***

### ***Caracteristicile generale***

În studiu au fost incluși 88 de pacienți, care la prezentare în serviciul de Urgență Cardiologie, ridicau suspiciunea de TEP, 37 de femei (42%) și 51 bărbați (58%) cu vârste cuprinse între 24 și 89 ani, și cu o vârstă medie de  $61,72 \pm 15,01$  ani. Se constată o creștere a incidenței acestei patologii odată cu înaintarea în vârstă, având un peak în intervalul 70-79 ani; totodată

remarcăm că aproximativ 79% din pacienții cu suspiciune de TEP, se încadrează în intervalul de vârstă 50-79 ani, fapt ce arată că vârsta înaintată constituie un factor predispozant pentru TEP, concluzie semnificativă din punct de vedere statistic ( $p=0,023$ ).

#### *Particularitățile de prezentare clinică*

Majoritatea pacienților incluși în studiu 71 (80,7%) au prezentat dispnee ca simptom dominant, următoarele simptome în ordinea descrescătoare a incidenței fiind: polipnee 38(43,2%), durere toracică 26 (29,5%), tuse seacă 21 (23,9%), palpitații 13 (14,8%), șoc cardiogen 6 (6,8%), sincopa 6 (6,8%) și hemoptizie 5 (5,7%). Deși este simptom dominant, dispneea nu este specifică pentru TEP, valoarea lui  $p$  fiind de 0,77, deci neavând semnificație statistică( $\chi^2$  test).

#### *Valorile tensionale la prezentare*

Valorile tensionale sistolice în lotul studiat au variat între 60 și 170 mmHg, cu o medie de  $111,6 \pm 19,33$  mmHg, iar cele diastolice între 30 și 90 mmHg, cu o medie de  $67,9 \pm 11,23$  mmHg.

#### *Patologia asociată și factori de risc*

Dintre patologiile cu potențial risc pentru dezvoltarea TEP, pacienții din studiul I prezentau în proporție de 60,2% (53 dintre subiecți) sindrom posttrombotic sau TVP la momentul actual, 13,6% (12 pacienți) suferiseră o intervenție chirurgicală în ultimele 30 zile, 2,3% (2 pacienți) erau în evidență cu patologie hematologică. Nici una din patologiile asociate nu se corelează cu prezența TEP, din punct de vedere statistic.

#### *Aspectul ECG la internare*

Se remarcă incidența crescută a tahicardiei (51,10%), printre principalele modificări ECG apărute la pacienții din studiul nostru, fără ca aceasta să fie specifică TEP ( $p=0,87$ ). Pe lotul studiat, modificările de tip  $S_1Q_3T_3$ , s-au regăsit într-un procent de doar 4,5% (4 pacienți); afirmația că acest aspect este patognomic pentru TEP, din punct de vedere statistic nu este susținută, valoarea lui  $p$  fiind de 0,62. Nici aspectul T negativ în  $V_1-V_4$ , evidențiat la 23,9% dintre pacienți nu este specific TEP, analiza statistică stabilind  $p=0,19$ . Pe baza analizei statistice, putem spune ca prezența microvoltajului pe ECG, în lotul nostru, exclude prezența TEP( $p<0,001$ ).



### *Aspectul ecocardiografic la internare*

Principalele modificări ecocardiografice urmărite la momentul prezentării au fost prezența semnelor de suprasolicitare a cordului drept, și anume: a-/hipo-kinezie de VD, dimensiunea VD, raportul VD/VS; s-a pus în evidență mișcarea paradoxală a SIV, prezența și gradul regurgitării tricuspidiene, prezența trombilor la nivelul AD și a colapsului inspirator al VCI și s-a calculat PSAP și dimensiunea TAP.

Testul  $\chi^2$  arată că nu există o corelație cu valoare statistică între prezența a-/hipo-kineziei de VD și prezența TEP ( $p=0,86$ ). Se remarcă o corelație cu importanță statistică între prezența insuficienței tricuspidiene de diferite grade și prezența TEP,  $p=0,04$ . Mișcarea paradoxală a SIV s-a remarcat în 20,5% cazuri, fără a avea specificitate pentru TEP ( $p=0,67$ ).

### *Evaluarea Doppler vascular*

Din cei 88 pacienți incluși în studiu, 27 (30,7%) au fost diagnosticați și cu TVP la nivelul membrelor inferioare. Nu s-a găsit o asocieră cu valoare statistică între prezența TVP și existența TEP,  $p=0,16$ .

### *Examenul CT*

Din cei 88 pacienți cu suspiciune de TEP și DD pozitivi incluși în studiu, examenul CT s-a efectuat din diferite cauze doar la 63,6% (nr.56) dintre ei. Motivele pentru care ceilalți 36,4% nu au fost investigați prin CT, sunt fie prezența unui grad de insuficiență renală (9,10%), ce nu a permis administrarea de substanță de contrast, fie dependența continuă de o sursă de  $O_2$ . Dintre cei investigați, un procent de 53,4% (nr.47) au fost diagnosticați cu TEP, confirmat prin CT iar la 10,2% (nr.9) diagnosticul a fost exclus.

### *Scorul de predicție Wells*

La toți pacienții incluși în studiu, s-a calculat scorul Wells, utilizându-se clasificarea pe 3 nivele de probabilitate: joasă, intermediară și înaltă dar și cea pe 2 nivele: TEP probabil și TEP improbabil. Nu s-a demonstrat nici o corelație valabilă din punct de vedere statistic între scorul Wells și diagnosticul TEP prin CT ( $p=0,18$  pentru clasificarea pe 2 clase, respectiv 0,75 pentru cea pe 3).

### *Terapia anticoagulantă administrată*

Toți pacienții ( indiferent dacă au avut sau nu confirmat diagnosticul de TEP) au primit la internare tratament anticoagulant, din diferite clase.

Astfel, 19% au primit ACO ( Trombostop, Sintrom) ca și terapie unică sau asociat cu HGMM la cei ce nu aveau un INR > 2.5; menționăm ca aceștia proveneau cu tratament anticoagulant de la domiciliu, pe care și-l administrau pentru afecțiuni concomitente ( sindrom posttrombotic, FiA). Majoritatea pacienților au primit tratament cu HGMM, adică aproximativ 70% dintre ei. Tratament cu heparină nefracționată a primit un singur pacient, iar tratați cu trombolitice au fost 10%. Nici un pacient nu a suferit taratament interventional sau chirurgical.

### *Rata de spitalizare*

Durata de spitalizare a variat de la 1 zi la 30zile, cu o medie de 11,13 ±6,04 zile.

Se remarcă faptul că mai mult de jumătate dintre pacienți, 59 (67,04 %) s-au încadrat ca durată de spitalizare între 7 și 17 zile.

### *Evoluție și deces*

8 din cei 88 de pacienți, adică un procent de 9,09% au decedat pe perioada spitalizării și 7 din cei 8, au decedat în primele 4 zile.

Dintre cei care au decedat, 2 erau pe tratament cu ACO, și 6 pe tratament cu HGMM. Nici un pacient dintre cei ce au primit terapie trombolitică nu a decedat, și nici acel care se afla pe tratament cu HGMM, aceste observații neavând valoare statistică(  $p=0,317$  și respectiv  $0,75$ ).

Dintre factorii clinici evaluați ca și predictorii ai mortalității, singura corelație cu o puternică semnificație statistică,  $p=0,03$ , s-a regăsit în prezența șocului cardiogen.

Nici una din patologiile considerate cu risc pentru TEP nu s-au corelat cu mortalitatea. Nici unul din parametrii ecografici evaluați nu s-au corelat cu mortalitatea intraspital.

## **Concluzii**

I. Trombembolismul pulmonar reprezintă o patologie cu o pondere crescută la pacienții ce se prezintă cu simptome respiratorii sau/și dureroase toracice și care au valori ale DD-lor serici crescute, fiind identificat la 53,40% din cei 63,60% pacienți la care s-a efectuat examenul CT.

II. Vârsta înaintată constituie un factor predispozant pentru TEP, concluzie semnificativă din punct de vedere statistic ( $p=0,023$ ).

III. Dispneea brusc instalată reprezintă cel mai frecvent simptom (80,7% cazuri) în rândul pacienților cu suspiciune de TEP.

IV. Șocul cardiogen reprezintă unul dintre cele mai rare simptomatologii (aprox. 6%), dar este marker de prognostic infaust.

V. Patologia oncologică reprezintă un factor de risc cu frecvență ridicată, întâlnită la aproximativ 20% dintre pacienții cu TEP. De aici rezultă necesitatea terapiei profilactice la toți pacienții cu afecțiuni maligne.

VI. Tahicardia ( $AV>100$  bătăi/minut) reprezintă cel mai frecvent semn ECG, fiind urmată de negativarea undei T în derivațiile  $V_1-V_4$  (24% cazuri) și de prezența BRD (19,3%).

VII. Unda T negativă în derivațiile  $V_1-V_4$  nu este un semn specific pentru TEP ( $p=0,19$ ).

VIII. Prezența microvoltajului pe examenul EKG (2,27%), nu se asociază cu existența TEP ( $p < 0,001$ ).

IX. Prezența regurgitării tricuspidiene de diferite grade, ca și semn al solicitării cordului drept, se corelează cu prezența TEP ( $p=0,04$ ).

X. Cei mai frecvenți indici ecocardiografici identificați la pacienții cu TEP sunt  $HTP>35$ mmHg,  $VD> 33$ mm, mișcarea paradoxală a SIV, absența colapsului inspirator al VCI, nici unul neavând specificitate pentru TEP.

XI. Aproximativ 30% din pacienții cu TEP sunt diagnosticați la momentul prezentării cu TVP.

XII. Indiferent de clasa Wells de probabilitate clinică pretest, dacă pacientul prezintă simptomatologie sugestivă pentru TEP și DD pozitivi, este necesar examenul CT.

XIII. Tratamentul anticoagulant preferat îl constituie HGMM (70%), în doze terapeutice.

XIV. Pacienții tratați cu terapie fibrinolică au avut evoluție bună, rata de deces fiind 0, indiferent de clasa de risc în care au fost încadrați (înalță sau intermediară). Este necesară o

evaluare mai complexă a pacienților, pentru a putea identifica acei pacienți care, deși nu se găsesc într-o clasă de risc înalt, pe termen lung ar avea o evoluție favorabilă dacă ar primi medicație trombolitică.

XV. Trombembolismul pulmonar este o patologie ce necesită perioadă îndelungată de spitalizare, media fiind de  $11,13 \pm 6,04$  zile.

XVI. În ciuda tratamentului anticoagulant, rata de deces s-a menținut înaltă, aproximativ 9%. Dintre aceștia, 75% au decedat în prima săptămână.

### ***Scopul studiului II***

Studierea particularităților clinice ale pacienților ce ajung să dezvolte TEP, a principalelor semne și simptome, a parametrilor biologici de laborator, a particularităților imagistice, a evoluției acestor pacienți atât pe termen scurt cât și la distanță, în vederea unei cât mai bune înțelegeri a acestei patologii, care ulterior să ne ajute în identificarea unor factori de prognostic pe baza cărora să ne putem orienta în alegerea conduitei terapeutice optime.

### ***Obiectivele studiului II***

1. Stabilirea particularităților de prezentare clinică inițială a pacienților cu TEP, obiectivate prin scorul Wells și Geneva
2. Analiza gradului de adresabilitate către centrele medicale a pacienților cu TEP
3. Analiza principalelor modificări apărute în cadrul investigațiilor de laborator la pacienții cu TEP
4. Evidențierea principalelor modificări apărute în cadrul investigațiilor imagistice la pacienții cu TEP
5. Stabilirea prognosticului la 30 zile și la 1 an pe baza scorului PESI
6. Identificarea unor scoruri imagistice de prognostic și analiza lor comparativă cu scorul PESI
7. Identificarea unor parametri clinici și imagistici cu aport în evoluție, și stabilirea gradului de asociere dintre aceștia și obstrucția pulmonară

### ***Material și metodă studiul II***

Studiul II a inclus un număr de 330 pacienți care s-au adresat Serviciului Urgențe din cadrul Centre Hospitaliere Universitaire de Liege, Liege, Belgia, pe o perioadă de 2 ani, 2008-2010.

Criteriul de includere în studiu a fost ca pacienții să fie diagnosticați cu TEP prin MDCT. Criteriul de excludere a constat în neconfirmarea diagnosticului de TEP prin MDCT.

Colectarea datelor a constat în analiza retrospectivă a fișelor de observație cu notarea următoarelor date anamnestice, clinice, de evoluție, și a rezultatelor examinărilor efectuate: datele personale și demografice ( nume, vârstă, sex), secția de proveniență a pacienților caracteristica sindromului respirator sau algic toracic care a determinat prezentarea la medic, timpul scurs dintre apariția simptomatologiei și primul contact medical, evidențierea factorilor de risc pentru TEP, analiza comorbidităților asociate, datele hemodinamice la internare: TA, AV, SaO<sub>2</sub>, calculul scorurilor de predicție Wells și Geneva, particularitățile examinărilor de laborator, particularitățile examinărilor paraclinice: EKG, Ecocardiografie, CT calculul scorului de prognostic PESI, evoluția imediată a pacienților (mortalitatea intraspital), la 30 zile și la 1 an.

## ***Metodologie studiul II***

S-a căutat evaluarea unor parametri paraclinici- indici ECG și de obstrucție pulmonară, pe baza examenului CT, și încadrarea lor în scoruri de prognostic paraclinic. Aceste scoruri le-am denumit ECGScore și CTScore, și definirea lor va fi prezentată în cele ce urmează. Calculul matematic se face prin sumarea punctajului acordat fiecărui parametru inclus în parte.

### ***ECGScore***

AV> 100'	2p
BRD minor	2p
BRD major	3p
T negativ V1-V4	4p
Qr in V1	1p
S1Q3T3	2p
ax QRS deviat la dreapta	1p
nici una de mai sus	1p
max	13p

Clasa de risc pe baza ECGScore : Joasă, <2p

Intermediară, 2-5p

Înaltă, 6-13p

## *CTScore*

Bifurcație	22p
AP dreaptă	12p
A. Lobara superioara dreapta	5p
A. Segmentara apicala	1p
A. Segmentara anterioara ascendenta	1p
A. Segmentara anterioara descendenta	1p
A. Segmentara posterioara ascendenta	1p
A. Segementara posterioara descendenta	1p
A. Lobara mijlocie	2p
A. Segmentara laterala	1p
A. Segementara mediala	1p
A. Lobară inferioară dreaptă	5p
A. Segmentară superioara	1p
A. Segmentara bazala mediala	1p
A. Segmentara bazala anterioara	1p
A. Segmentara bazala laterala	1p
A. Segmentara bazala posterioara	1p
AP stanga	10p
A. Lobara superioara stanga	5p
A. Segmentara apicala	1p
A. Segmentara posterioara	1p
A. Segmentara anterioara ascendenta	1p
A. Segmentara anterioara descendenta	1p
A. Lingulara	1p
A. Lobară inferioară stanga	5p
A. Segmentară superioara	1p
A. Segmentara bazala mediala	1p
A. Segmentara bazala anterioara	1p
A. Segmentara bazala laterala	1p
A. Segmentara bazala posterioara	1p
MAX	88p

Obținem un scor al cărui punctaj poate varia de la 1 la 88 puncte maxim.

Încadrarea în clase de risc pe baza CTScore este următoarea:

- Joasa: <22p
- Intermediara: 22-43p
- Înaltă: 44-88p

## **Rezultate**

### *Caracteristici generale*

În studiul II, au fost incluși 330 pacienți, din Centre Hospitaliere Universitaire Liege, care au fost diagnosticați pe baza CTMD cu TEP, în perioada anilor 2008-2010. Lotul în studiu cuprinde 178 ( 53,9%) femei și 152 bărbați (46,1%) cu vârste cuprinse între 18 și 96 ani, și cu o medie de 66,64± 16,2 ani. În conformitate cu datele din literatura de specialitate, se ilustrează faptul că peste 70% dintre pacienți au vârste peste 60 ani, adică este o patologie a cărei pondere crește odată cu vârsta.

283( 85,8%) dintre pacienți s-au adresat serviciului de primiri urgențe, restul de aproximativ 14% însumând celelate secții: ATI, chirurgie cardio-vasculară, DZ, geriatrie, neurochirurgie, câte 0,3% (1 pacient), hematologie 0,6%, chirurgia abdominală 1,2%, gastroenterologie și neurologie 0,9%, cardiologie 2,1%, oncologia 2,7% și respectiv oncologia pulmonară 1,2% și pneumologia 3%.

Cei mai mulți dintre pacienți s-au prezentat la medic după 24 ore de la debut, și doar 3,6% au solicitat serviciile medicale în prima oră.

### *Prezentarea clinică*

#### *Simptomatologia*

Astfel, 64,8% ( nr.214 din 326) dintre pacienți au prezentat dispnee, aproximativ 38% (nr.125) polipnee, palpitații (nr. 110) și dureri toracice anterioare( nr.109) aproximativ 33%, sincopa( nr.40) 12,1% și hemoptizie 4,8% (nr. 16). Nici unul dintre semnele sau simptomele descrise mai sus nu se corelează cu mortalitate la 30 zile sau la 1 an.

Singurul marker de gravitate, în raport cu mortalitatea imediată îl constituie prezența cianozei, cu o valoare a testului  $\chi^2 = 17$ , și  $p < 0,001$ .

#### *Valorile tensionale la prezentare*

Pacienții din lotul nostru au avut valori ale TAS cuprinse între 60 și 210 mmHg, cu o medie de 131,47± 27, 28 mmHg și valori ale TAD între 23 și 144 mmHg, cu o valoare medie de 72,94± 15,46mmHg. Hipotensiune severă, echivalentă cu starea de șoc cardiogen, definită prin valori ale TAS < 90mmHg, au prezentat 18 pacienți, adică 6,4%.

Analiza statistică indică prezența șocului ca și factor de prognostic negativ pentru mortalitatea imediată. ( $r=14,7$  ;  $p<0,001$ ).

#### *Patologii asociate și factori de risc*

În 28,2% cazuri a fost identificată prezența patologiei oncologice și o altă clasă de pacienți, cu frecvență crescută în rândul celor diagnosticați cu TEP este cea a bolnavilor cu BPOC, care se regăsesc într-un procent de 25,8%. Nici una dintre patologiile asociate nu a constituit factor de risc pentru mortalitatea imediată. În schimb, pentru mortalitatea la 30 zile și pentru cea la 1 an, afecțiunile oncologice s-au dovedit markeri de prognostic negativ ( $p<0,001$ ).

În mod analog, se e vidențiază că și bolile cronice pulmonare, sunt factori negativi pentru evoluția la 1 an.

Cel mai important factor de risc pentru această patologie îl constituie prezența TEP în antecedente, fiind prezent la 15,5% dintre pacienți. Dintre factorii de risc pentru TEP, nici unul nu constituie valoare prognostică pentru evoluția imediată sau la distanță, cu excepția tratamentului cu chimioterapice, ce se corelează cu mortalitatea la 30 zile și cea la 1 an, asociere cu valoare statistică ( $p<0,001$  și respectiv  $p=0,001$ ).

#### *Scorurile de probabilitate clinică pretest Wells și Geneva*

Pacienții din lotul studiat, s-au încadrat în următoarele clase de probabilitate bazate pe scorul Wells, după cum urmează: probabilitate joasă 82 pacienți ( 24,8%), probabilitate intermediară 226 pacienți ( 68,5%) și probabilitate înaltă 22 pacienți (6,7%)

Astfel, pe baza scorului Geneva, pacienții din lotul II sunt încadrați în următoarele clase de probabilitate: joasă- 37,6%, intermediară 58,8% și înaltă 3,6%.

Între cele două scoruri, Geneva și Wells se remarcă o bună corelație , fapt ilustrat în figura de mai jos și prin rezultatele analizei statistice ce ne arată un coeficient de corelație Spearman,  $r_s= 0,783$ , cu valoare statistică  $p<0.001$ .

#### *Clasificarea TEP la prezentare*

În funcție de momentul apariției simptomatologiei actuale, și în funcție de vechimea trombului vizualizat la angioCT, clasificăm TEP în 3 clase, și anume: acut, subacut și cronic. Majoritatea pacienților, au prezentat forma acută a acestei patologii, într-un procent de 76,7%. Celelalte 2 categorii, a cumulat aproximativ un sfert din cazuri, cu un procent de 17,3% pentru forma subacută și 6,1% pentru cea cronică.



Forma acută a TEP reprezintă un factor de predicție negativ în ce privește mortalitatea la 30 zile, cu o valoare a testului  $\chi^2$  de 6,25 și cu valoare statistică  $p=0,04$ .

### *Investigații de laborator*

#### *Evaluarea funcției renale*

324 dintre pacienți au avut explorată funcția renală, pe baza valorilor ureei, creatininei și a RFG.

În funcție de rata de filtrare glomerulară, pacienții au fost încadrați în diferite clase de boală cronică de rinichi. Majoritatea nu au prezentat modificări ale funcției renale (60,3 %), având RFG estimată la  $> 60$  ml/min. Ceilalți s-au încadrat astfel: stadiul III (RFG, 30-59 ml/min)- 33,6%, stadiul IV (RFG, 15-29ml/min)- 3,6%, stadiul V (RFG,  $<15$  ml/min)- 0,6%. Funcția renală nu a constituit un parametru de prognostic nefavorabil.

#### *Markerii cardiaci*

Markerii cardiaci evaluați în studiul nostru au fost DD, CK, CKMB, și troponinele. Toate măsurătorile s-au făcut prin metode cantitative. Limitele valorilor normale, au fost cele stabilite de laboratorul din cadrul CHU Liege, și anume: DD, valori normale se consideră  $< 500\mu\text{g/ L}$ ; CK= 30-175UI/L; CK-MB= 0-6,0  $\mu\text{g/L}$ , raportul CK-MB/CK= 0-5,0  $\mu\text{g/100 UI}$ , troponina I= 0-0,03 $\mu\text{g/L}$ .

DD-ii serici, au fost evaluați la 276 din cei 330 pacienți, adică la 83,63%, având valori cuprinse între 307 și 48115  $\mu\text{g/ L}$ , cu o medie de  $6811,2 \pm 7318,45$   $\mu\text{g/ L}$ . Un singur pacient a prezentat valori negative ale DD serici (0,3%), toți ceilalți având valori  $> 500\mu\text{g/L}$ . Conform rezultatelor testului Anova, DD se asociază cu mortalitatea la 30 zile, cu o valoare a testului  $F=5,79$  și cu semnificație statistică ( $p=0,017$ ). Din analiza curbei Kaplan- Meier, rezultă că supraviețuirea scade la valori foarte mari ale DD, relație cu semnificație statistică  $p=0,009$ .

Nu s-a găsit o asociere între valorile DD și prognosticul imediat sau la 1 an. Valorile CK, au fost evaluate la 285 dintre pacienți și au variat între 13UI/L și 4481UI/L, cu o medie de  $124,42 \pm 332,72$  UI/L. Majoritatea subiecților au avut valori mai mici de 175 UI/L, 77,3%. Doar 30 pacienți, 9,1% au prezentat valori peste limita superioară. CK-MB-ul a fost dozat la 257 dintre pacienți (77,9%), având valori încadrabile în intervalul 1,5- 73,6  $\mu\text{g/ L}$ , cu o medie de  $3,6 \pm 5,21$   $\mu\text{g/ L}$ . 36 pacienți, (10,9%) au prezentat valori mai mari de 6,0  $\mu\text{g/ L}$ , restul de 67% prezentând rezultat negativ. Raportul CK-MB/ CK a fost calculat la 170 dintre pacienți, ( 51,5%); dintre aceștia, 19,7% ( nr. 65) au avut rezultate pozitive,  $> 5\mu\text{g/100 UI}$ , ceilalți

48,5% prezentând teste negative. Raportul CK-MB/CK și mortalitatea imediată, conform testului Anova prezintă o asociere cu valoare statistică,  $F= 5,037$  și  $p=0,026$

Troponinele serice s-au evaluat la 232 dintre pacienți, și au avut valori încadrabile în intervalul 0,01- 2,02  $\mu\text{g/L}$ , cu o medie de  $0,05 \pm 0,178 \mu\text{g/L}$  Aproximativ 1/5 din pacienți (nr. 65) au prezentat teste pozitive, valori peste 0,03  $\mu\text{g/L}$ . Rezultatele testelor de troponină nu se corelează cu prezența cardiopatiei ischemice la pacienții din lotul nostru ( $p=0,13$ ).

Există un grad de corelație și între troponine și mortalitatea la 30 zile, însă fără semnificație statistică, valoarea lui  $p$  fiind de 0,112. Ca și ceilalți markeri analizați, nici troponina nu este un marker de prognostic pentru mortalitatea la 1 an. Supravețuirea scade odată cu creșterea valorilor troponinelor, analiza statistică stabilind un prag de semnificație  $p=0,04$ .

### *Markerii inflamatori*

Dintre markerii inflamatori, am analizat valorile serice ale fibrinogenului (Fbg.) și ale proteinei C reactive (CRP), evaluate la debutul simptomatologiei.

Testele au fost cantitative, intervalul valorilor normale pentru Fbg. fiind 2,3-4,3g/L, și respectiv 0-6,0 mg/L pentru CRP. Valorile Fbg seric au variat în intervalul 0,63- 13,54 g/L, cu o medie de  $5,31 \pm 1,93 \text{ g/L}$ . În 209 (63,3%) cazuri din cei 317 (96,1%) pacienți evaluați s-au înregistrat valori mai mari de 4,3g/L. Deși putem spune că supraviețuirea scade pe măsură ce valorile fibrinogenului cresc, pe lotul nostru fibrinogenul nu s-a dovedit a fi marker de prognostic ( $p=0,8$ ).

CRP-ul a fost evaluat la 323 dintre pacienți (97,9%), și a avut valori încadrabile în intervalul 0,3-500,6 mg/L, cu o valoare medie de  $66,39 \pm 81,10 \text{ mg/L}$ . Dintre aceștia, 84,4% (nr. 280) au prezentat valori mai mari de 6 mg/L.

Din analiza statistică a rezultat, că CRP-ul se corelează cu mortalitatea la 30 zile, cu înaltă semnificație statistică,  $p=0,001$ .

În cazul CRP, supraviețuirea scade odată cu creșterea valorilor. Testul Mann-Whitney ne arată o puternică asociere între valorile crescute ale CRP și mortalitate, cu înaltă semnificație statistică,  $p=0,009$ .

## *Investigații paraclinice*

### *Aspectul EKG la internare*

Examenul ECG s-a efectuat la un număr de 263 de pacienți. La fiecare dintre pacienți s-a urmărit prezența tahicardiei, BRD major sau minor, unda T negativă în derivațiile V1-V4, aspectele Qr în V1 și S1Q3T3, și devierea axului QRS la dreapta

În funcție de prezența acestor parametri, s-a calculat scorul EKG ( metoda de calcul este descrisă la material și metode), iar pacienții au fost clasati în clase de risc, după cum urmează: în clasa de risc joasă au fost integrați 90 pacienți (34,2%), în cea intermediară 135(51,3%) iar în cea înaltă 38 (14,4%).

Valoarea testului a variat de la 1 la 11 puncte, cu o valoare medie de 2,82 și deviație standard 2,27. Media scorului în grupa pacienților în viață la 1 an, a fost  $2,83 \pm 2,24$ , negăsindu-se diferență semnificativă cu cea a celor decedați,  $2,78 \pm 2,39$  ( $p=0,566$ ).

Testul  $\chi^2$ , a arătat existența unei corelații între acest scor ECG și mortalitatea la 24 ore,  $p=0,05$ . Același test statistic a demonstrat că ECGScore nu este un factor de predicție pentru mortalitatea la 30 zile și nici pentru cea la 1 an.

### *Aspectul radiologic*

250 pacienți din studiul nostru au fost investigați radiologic, principalele modificări observate fiind prezența atelectaziei, a zonelor de condensare pulmonară, prezența reacției pleurale, a cardiomegaliei, ascensionarea unilaterală a hemidiafragmului și dilatarea VCS.

Cea mai frecventă modificare întâlnită pe radiografia toracică o constituie cardiomegalia, în 24,8% din cazuri. În oridnea descrescătoare a frecvenței găsim pleurezia- 10,9% cazuri, atelectazia- 8,2% cazuri, condesarea-5,5% cazuri, ascensiunea unilaterală a hemidiafragmului – 5,2% cazuri și dilatarea VCS doar în 0,6% cazuri.

### *Aspectul ecocardiografic*

Din cei 330 pacienți incluși în studiu, prin examen ecocardiografic au fost evaluați 243. La aceștia s-a căutat punerea în evidență a principalelor semne de solicitarea cordului drept, și anume: prezența a-/hipo- kineziei de VD, mișcarea paradoxală a SIV, prezența regurgitării la nivel tricuspidian, evaluarea raportului  $VD/VS > 0,9$ , prezența trombilor la nivelul AD.

Tulburări de cinetică la nivelul VD s-au regăsit în 7% cazuri (23 dintre pacienți), iar mișcarea paradoxală a SIV a fost vizibilă în 11,5% dintre situații. Vizualizarea trombilor la nivelul cordului drept a fost făcută în 7 cazuri (2,1%), la 4 dintre ele efectuându-se și ETE.

2 pacienți dintre cei 7 ce prezentau tromboză la nivelul cordului drept erau în evidență cu tulburări cronice de ritm cardiac, iar alții 2 erau purtători de pacemaker cardiac.

Cuantificarea gradului de regurgitare tricuspidiană la pacienții din studiu a ilustrat faptul că majoritatea au prezentat un grad minim de regurgitarea tricupidiană( 38,5%, 127 dintre pacienți), 20,3% ( nr.67) moderată iar 11,2%( nr.37) severă. Un număr de 12 (3,6%) pacienți nu au fost diagnosticați ca având insuficiență tricuspidiană.

Analiza statistică a arătat o minimă corelație între prezența akineziei la nivelul AD și mortalitatea în primele 24 ore, cu un coeficient de corelație Pearson  $r=0,126$  cu valoare statistică de  $0,049$ . Nici unul din parametrii ecocardiografici urmăriți nu a fost calificat ca fiind factor de prognostic pentru mortalitate, nici la 30 zile și nici la 1 an.

#### *Ultrasonografia venoasă periferică și CT-ul vascular periferic*

Pentru punerea în evidență a existenței unei TVP concomitente, pacienții din studiul nostru au efectuat examen Doppler venos periferic și examen CT vascular periferic.

Din cei 146 pacienți examinați prin US periferică, la 83 (56,84%) s-a identificat existența unei tromboze la nivelul membrelor inferioare. În cazul examenului CT vascular periferic, tromboze au fost găsite în 76,05% cazuri ( la 108 pacienți din 142 examinați).

Practic, din 330 pacienți, 191 (57,87%) au prezentat și TVP.

#### *Examenul AngioCT pulmonar*

Toți pacienții incluși în studiu au fost diagnosticați cu TEP prin angioCT, tehnică considerată gold standard-ul din zilele noastre.

Pentru fiecare dintre ei, pe baza descrierii CT am calculat un scor de obstrucție CTScore, a cărui metodă de calcul am descris în secțiunea material și metodă.

Media CTScore a fost  $12,46 \pm 11,29$ ; Nu s-au găsit diferențe semnificative statistic între valoarea medie a scorului la cei ce au supraviețuit la 1 an și cei care au decedat,  $11,3 \pm 11,3$  versus  $12,82 \pm 11,27$  ( valoarea testului nonparametric Wilcoxon 1,42 ,  $p=0,127$ ),

În funcție de CTScore, am integrat pacienții în 3 clase de risc, după cum urmează: joasă-  $<22p$ , 69,7%; intermediară- 22-43p, 25,2%; înaltă- 44-88p, 5,2%.

Pe baza analizei statistice, putem spune că CTScore este un factor de prognostic pentru mortalitatea imediată( cu o valoare a testului  $\chi^2$  de 37,04 și  $p<0,001$ ). Nici în cazul CTScore nu s-a constatat o corelație cu mortalitatea la 30 zile sau la 1an, cu relevanță statistică( $p=0,54$ , respectiv  $0,3$ ). S-a demonstrat că între cele două scoruri, CTScore și ECGScore există o corelație slabă dar semnificativă din punct de vedere statistic( $r=0,2$  și  $p=0,01$ ),

Testul Anova ne confirmă că există o asociere cu valoare statistică între acest scor și valorile Fibrinogenului ( $F=4,24$ ,  $p=0,015$ ), ale CRP ( $F=5,3$ ,  $p=0,005$ ) și DD-ilor ( $F=8,42$ ,  $p<0,001$ ).

### *Evoluție și prognostic*

#### *Rata de mortalitate*

Mortalitatea până la 1 an, de toate cauzele, înregistrată în lotul nostru a fost de 22,42% (74 pacienți). În primele 24 ore de la prezentare în serviciul medical, s-a înregistrat o rată de deces de 0,6% (2 pacienți). În termen de 30 zile, rata de deces a fost cuantificată la 9,6%. Mortalitatea la 1 an de la episodul actual a fost de 12% (40 pacienți).

#### *Scorul PESI*

Scorul PESI s-a calculat la un număr de 283 de pacienți, și a prezentat valori între 1 și 222 puncte, cu o medie de 103,52 și deviație standard de 35,6.

În urma evaluării scorului de prognostic PESI pacienții au fost incluși în cele 5 clase de risc, după cum urmează: clasa I ( $\leq 65$  puncte)- 11,5%, clasa II (66-85 puncte)- 14,5%, clasa III (86-105 puncte)- 21,2%, clasa IV (106-125 puncte)- 18,5%, clasa V ( $>125$  puncte)- 20%.

Analiza statistică a arătat că scorul PESI se corelează cu mortalitatea la 30 zile. Pe baza scorului PESI, rata de deces la 30 zile în clasa I de risc e 0,3%, 0,3% pt clasa II, 0,6% pentru clasa 3, 2,7% clasa IV și 3,9 clasa V.

Testul nonparametric Mann-Whitney , arată o valoare a testului  $Z=-3,962$  cu o puternică semnificație statistică,  $p<0,001$ . În mod similar, se demonstrează că scorul PESI se corelează și cu mortalitatea la 1 an, cu o valoare a lui  $Z= -4,325$  și  $p<0,001$ . Rata de deces la 1an pentru clasa I de risc este 0%, pentru clasa II este 0,6%, clasa III este 2,1%, clasa IV- 2,7% și clasa V- 5,1%.

Utilizând testul neparametric Kruskal Wallis, concluzionăm că există o slabă asociere între CTSCore și PESI, dar fără importanță statistică ( $p=0,297$ ).

Analiza statistică a adus același rezultat, se reține ipoteza nulă, corelația între cele două scoruri ECGScore și PESI este slabă, fără semnificație statistică, cu o valoare a lui  $p$  de 0,75.

### *Corelații clinico-imagistice*

În urma rezultatelor de mai sus Consideram un cor clinic-paraclinic - acordam câte un punct pt fiecare din următorii parametri >: dispnee brusc instalată, cianoză, valori tensionale <90 mmHg, încadrare pe baza scorului Wells/ Geneva într-o clasă de probabilitate medie sau înaltă, disfuncție de VD ( în absența unui IM de VD în antecedente), DD serici >8000ng/dl.(Min= 0 puncte( când nici unul nu este prezent), Max=6 puncte)

Există un grad de asociere între acest scor ( calculat la 316 dintre pacienți) și gradul de obstrucție pulmonară, obiectivat prin CTScore, cu valoare statistică (  $p<0,001$ ).

Practic, dacă un pacient împlinește cel puțin 5 din cele 6 criterii descrise mai sus, el prezintă un grad de obstrucție pulmonară peste 50%, care îl încadrează într-o clasa de risc înaltă pentru mortalitatea imediată/ în primele 24 ore.

Această concluzie ne ajută în cazul acelor categorii de pacienți, la care din varii motive nu se poate efectua un examen CT imediat, dar care ar beneficia de un tratament imediat, mai agresiv( fibrinoliză).

### ***Concluzii studiul II***

I. Trombembolismul pulmonar, rămâne în continuare, o patologie asociată cu o mortalitate crescută de deces, care depinde în foarte mare măsură de statusul preexistent al pacientului și de forma clinică de instalare a episodului actual. Rata de mortalitate în primele 24 ore , a fost de 0,6%, toți pacienții fiind diagnosticați cu TEP acut.

II. TEP este o patologie a cărei frecvență crește cu vârsta, mai mult de 70% dintre pacienți având vârste peste 60 ani și nefiind specific unuia dintre sexe.

III. Marea majoritate a pacienților ( 85,8%) cu TEP se adresează și sunt diagnosticați cu această patologie în serviciul de primiri urgențe, de aici rezultând rolul deosebit de important al medicului urgentist în abordarea ulterioară a cazului.

IV. Rata de adresabilitate în prima oră de la debut este doar de 3,6%, care crește până la un procent de 15,8% pentru primele 12 ore și 22,4% pentru intervalul 24-72 ore. De acest interval poate depinde viața pacienților, și este necesară educarea populației cu privire la principalele semne și simptome ce țin de TEV.

V. Dispneea brusc instalată reprezintă cel mai frecvent simptom (64,8% cazuri) în rândul pacienților cu suspiciune de TEP, cu date apropiate de cele din literatură de specialitate.

VI. Hipotensiunea severă a fost evidențiată la 6,4 % cazuri si s-a corelat cu prognostic nefavorabil pentru ptimele 24 ore( $p<0,001$ ).

VII. Principalele comorbidități existente la pacienții ce au fost diagnosticați cu TEP sunt de natură pulmonară( 25,8%), IVC (23,6%), patologia oncologică( 28,3%), și se ridică problema tratamentului profilactic la acești pacienți.

VIII. Patologia oncologică și tratamentul cu chimioterapice se corelează cu prognosticul negativ la 30 zile și la 1 an( $p<0,001$ ).

IX. Prezența BPOC constituie un marker negativ pentru mortalitatea la 30 zile ( $p=0,01$ )

X. TEP recurent s-a regăsit la 15,5% cazuri, deci într-o proporție ridicată, și se pune în evidență necesitatea reevaluării tratamentului în condițiile profilaxiei secundare.

XI. Deși mai mică ca incidență, patologia hematologică nu este deloc neglijabilă, fiind evidențiată la 5,8% dintre pacienți. Același procent îl deține și categoria pacientelor cu terapie anticontraceptivă sau de substituție hormonală și este necesară o atenție superioară acestor categorii,TEP-ul apărut în aceste condiții afectând mai ales tinerii.

XII. O categorie aparte o constituie cea a purtătorilor de device-uri intracardiacă(defibrilatoare, stimulatori, catetere); incidența TEP a fost de 5,8%, și foarte important 0,6% dintre aceștia au prezentat trombi la nivelul cordului drept. Se ridică problema necesității terapiei anticoagulante pe termen lung ca și profilaxie.

XIII. Tromboza venoasă profundă s-a validat la 57,87% cazuri, fiind în concordanță cu datele din literatura de specialitate.

XIV. Boala renală cronică , evidențiată în 36,6% din cazuri ( pacienți încadrați în clasele III-V de IRC), prezentată în studiile clinice ca și marker de prognostic negativ, nu a avut aceeași semnificație și în studiul nostru.

XV. Peste 75% din pacienți au prezentat forma acută a TEP, ilustrând evoluția rapidă a acestei patologii, în majoritatea cazurilor. Dintre cei diagnosticați cu TEP acut, 0,6% au decedat în primele 24 ore, 5,7% în decurs de 30 zile și 9% până la 1 an. Forma acută a TEP reprezintă un factor de predicție moderat în ce privește mortalitatea la 30 zile, cu o valoare statistică  $p=0,04$ .

XV. Calculul scorurilor de probabilitate pretest Wells și Geneva a încadrat pacienții în următoarele clase de probabilitate: joasă-24,8%, medie 68,% și înaltă 6,7%, și respectiv: joasă- 37%, intermediară- 58,8%, înaltă- 3,6%. Rezultatele obținute prezintă diferențe notabile față de studiile actuale, ce susțin că indiferent de metoda și scorul de predicție utilizat, încadrarea aproximativă ar fi de 10% risc scăzut, 30% risc intermediar și 60% risc înalt. Datele dintre cele două scoruri aplicate sunt în perfectă concordanță, cu o valoare a lui  $p<0,001$ .

XVI. Modificările aspectului radiologic, mult mai puțin frecvente, comparativ cu datele din studiile de referință: atelectazie 8,2%, arii de condensare pulmonară 5,5%, pleurezie 10,9%,

cardiomegalie 24,8%, ascensionarea hemidiafragmului 5,2% și dilatația AP 0,6% sunt nespecifice pentru TEP, și nu prezintă valoare diagnostică.

XVII. DD sunt atât markeri de diagnostic cât și markeri de prognostic pentru pacienții cu TEP, fiind pozitivi 83,60% dintre pacienți din cei 83,63% la care s-au evaluat. DD s-au corelat cu rata de deces la 30 zile, cu un  $p=0,017$ . Cu cât valorile lor sunt mai crescute, cu atât supraviețuirea scade ( $p=0,009$ ).

XVIII. Valori pozitive ale CK-MB au avut 9,1% pacienți, iar raportul CK-MB/CK a fost  $>5\mu\text{g}/100\text{UI}$  într-o proporție de 19,7%, fiind factor de prognostic pentru mortalitatea imediată ( $p=0,026$ ).

XIX. Troponinele au fost pozitive într-o rată de 20%, și sunt corelate cu mortalitatea la 30 zile, dar fără semnificație statistică ( $p=0,112$ ); la valori crescute ale troponinelor, supraviețuirea scade ( $p=0,004$ ).

XX. Valorile fibrinogenului au fost găsite ca fiind crescute la 63,3% dintre pacienți, fără ca aceasta să poată fi considerat ca factor de prognostic.

XXI. CRP-ul, găsit pozitiv la 84,4% din cazuri se corelează cu mortalitatea la 30 zile, cu înaltă semnificație statistică,  $p=0,001$ ; există o puternică asociere între valorile crescute ale CRP și mortalitate, cu înaltă semnificație statistică,  $p=0,009$ .

XXII. Tahicardia ( $AV>100$  bătăi/minut) reprezintă cel mai frecvent semn ECG (51,1%) fiind urmată de negativarea unei T în derivațiile  $V_1-V_4$  (13,6% cazuri) și de prezența BRD (13,3%).

XXIII. Evaluarea prognosticului pe baza ECGScore, a încadrat pacienții în 3 clase de risc: joasă- 27%, intermediară- 41%, înaltă- 12%, fără nici un grad de corelație între aceste rezultate și mortalitate/ scor PESI.

XXIV. Tulburările de cinetică la nivelul VD, notate la 67% din pacienți, sunt un factor de prognostic negativ pentru mortalitatea imediată ( $p=0,04$ ).

XXV. Principalele semne de solicitare a inimii drepte (regurgitarea tricuspidiană a fost demonstrată la 37,1% din pacienți, mișcarea paradoxală a SIV s-a remarcat în 11,5% cazuri, iar  $VD/VS>0,9$  a fost notat la 12,1%) nu s-au corelat cu mortalitatea la 30 zile sau 1 an, acest aspect nefiind în concordanță cu datele din literatură.

XXVI. Evaluarea  $VD/VS>1$  prin măsurători în cadrul MDCT a arătat prezența acesteia la 13,63%, fără a fi un factor de prognostic pentru supraviețuire.

XXVII. Pe baza scorului PESI, pacienții din studiul II au fost împărțiți în 5 clase de risc, cu mortalitate la 30 zile după cum urmează: clasa I 0%, clasa II- 0,3%, clasa III- 1,2%, clasa IV- 2,7% și clasa V- 3,9%. Rata de deces la 1an pentru clasa I de risc este 0%, pentru clasa II este 0,6%, clasa III este 2,1%, clasa IV- 2,7% și clasa V- 5,1%. Scorul PESI se corelează cu



mortalitatea la 30 zile, corelație puternică din punct de vedere statistic,  $p=0,009$  și și cu cea la 1 an,  $p$  fiind  $<0,001$ .

XXVIII. În raport cu CTScore, distribuția pacienților a arătat de forma: risc de mortalitate scăzut- 70%, risc mediu-25%, risc înalt-5%; pacienții aflați în clasa de risc înalt pe baza CTScore, mortalitatea în primele 24 ore este crescută ( $p=0,004$ )

XXIX. S-a găsit o asociere între CTScore și ECGScore, slabă dar cu semnificație statistică ( $p=0,01$ ); între CTScore și scorul PESI există o slabă corelație, fără semnificație statistică.

XXX. Între valorile fibrinogenului, CRP și al DD-ilor, și CTScore s-au găsit corelații, cu valoare statistică de  $0,015$ ,  $0,005$  și respectiv  $<0,001$ .

XXXI. Mortalitatea la 30 zile, de orice cauză, a fost apropiată de cea din studiile de specialitate, cu un procent ridicat, de 9,6%.

XXXII. Între scorul clinic –paraclinic și CTScore există o asociere cu valoare statistică înaltă ( $p<0,001$ ). Practic, dacă un pacient împlinște cel puțin 5 din cele 6 criterii incluse în scorul clini-paraclinic, el prezintă un grad de obstrucție pulmonară peste 50%, care îl încadrează într-o clasa de risc înaltă pentru mortalitatea imediată/ în primele 24 ore.

### ***Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei***

TEV reprezintă o patologie cardiovasculară majoră, ce cauzează suferință și moarte. Are multe în comun cu boala cardiacă ischemică, mai ales în privința prevenției- nici una nu este primită cu deschidere din partea populației, și în privința tratamentului- terapia este pe termen lung, neintegrată în majoritatea cazurilor cu stilul de viață al persoanelor afectate.

S-au făcut progrese vizibile prin dezvoltarea de modele structurate pentru evaluarea probabilității clinice, prin posibilitatea testării D-Dimerilor pe scară largă și prin aportul pe care îl aduce MDCT; toate acestea fac ca abordarea pacientului cu suspiciune de TEP să fie radical îmbunătățită. Rămân în discuție, stabilirea tratamentului adecvat de care depinde ulterior prognosticul imediat și pe termen lung (rata de deces, recurența).

Lucrarea de față a încercat, în prima parte, evidențierea particularităților de prezentare clinică inițială, a principalelor modificări apărute în cadrul investigațiilor paraclinice, și evoluția în funcție de acestea la pacienții cu suspiciune de TEP. Pentru aceasta ne-am folosit de scorul de probabilitate clinică pretest Wells, de rezultatele investigațiilor imagistice și am evaluat raportul lor în stabilirea diagnosticului. Ulterior, în funcție de tratamentul administrat, am evaluat evoluția pacienților pe perioada spitalizării. Chiar dacă este un studiu mic, din el rezultă perfect necesitatea terapiei trombolitice, acolo unde este posibil și nu există

contraindicații, la pacienții cu șoc cardiogen și TEP , așa cum este și indicația ghidurilor actuale.

Datorită evoluției bune sub terapia cu fibrinolitice, rămâne ca și temă de studiu, identificarea acelor pacienți care, deși nu sunt încadrați într-o clasă de risc crescut, ar putea beneficia de terapie trombolitică.

În partea a doua a lucrării s-au analizat particularitățile clinice ale pacienților diagnosticați cu TEP, modificările parametrilor de laborator , particularitățile imagistice, evoluția acestor pacienți atât pe termen scurt cât și la distanță, în vederea unei cât mai bune înțelegeri a acestei patologii, care ulterior să ne ajute în identificarea unor factori de prognostic pe baza cărora sa ne putem orienta în alegerea conduitei terapeutice optime.

Pentru stabilirea prognosticului ne-am folosit de scorul PESI, care s-a corelat perfect din punct de vedere statistic cu rata mortalității din lotul nostru, atât la 30 zile cât și la 1 an. Am realizat 2 scoruri de prognostic, bazate exclusiv pe examinări paraclinice- ECGScore și imagistice- CTScore, primul bazându-se pe semnele electrocardiografice de solicitare a inimii drepte ce apar în cadrul TEP, iar cel de al doilea cuantificând gradul de obstrucție pulmonară.

ECGScore a putut fi considerat factor de prognostic pentru mortalitatea imediată, dar nu la 30 zile sau la 1 an, și nu s-a găsit nici o corelație între el și scorul PESI.

Pe baza CTScore, s-a constatat ca pentru pacienții aflați în clasa de risc înalt, mortalitatea în primele 24 ore este crescută ( $p=0,004$ ). S-a găsit o asociere între CTScore și ECGScore, slabă dar cu semnificație statistică ( $p=0,01$ ); între CTScore și scorul PESI există o slabă corelație, fără semnificație statistică.

Din cele de mai sus, reiese clar importanța clinicii în evoluția ulterioară: statusul preexistent al individului, patologiile asociate, modul de apariție al episodului actual, și a unui aspect foarte important pe care în studiul acesta nu l-am analizat, atitudinea terapeutică imediată.

Pe baza semnelor clinice și paraclinice , am conceput un scor care se corelează cu gradul de obstrucție pulmonară, al cărui rol devine major în momentul în care examenul CT, din varii motive nu poate fi efectuat. Practic, dacă un pacient împlinște cel puțin 5 din cele 6 criterii incluse în scorul clinic-paraclinic, el prezintă un grad de obstrucție pulmonară peste 50%, care îl încadrează într-o clasă de risc înaltă pentru mortalitatea imediată/ în primele 24 ore.

## Cuvinte cheie

Trombembolism pulmonar, D- dimeri, fibrinoliză, angioCT, scor PESI

## BIBLIOGRAFIE

1. Jason X.-J. Yuan, Joe G.N. Garcia, Charles A. Hales, Stuart Rich, Stephen L.Archer, John B. West. Textbook of Pulmonary Vascular Disease, 2011 Springer Science +Business Media, LLC ISBN
2. Dickson BC (2004) Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. Univ Toronto Med J 81:166–171
3. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2008; 29: 2276-2315
4. Dalen JE (2002) Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Chest 122:1801–1817
5. Wardrop D, Keeling D (2008) The story of the discovery of heparin and warfarin. Br J Haematol 141:757–763
6. . Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. Eur Respir J 1999; 13:1365–70.
7. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). PLoS Med 2006; 3:e307.
8. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. Circulation 2006; 114: e28–32.

## CUPRINS

**LISTA FIGURILOR** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**LISTA TABELELOR** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**INTRODUCERE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII** ERROR!  
BOOKMARK NOT DEFINED.

**GENERALITĂȚI** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

ISTORIA PATOLOGIEI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
EPIDEMIOLOGIE .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
NOȚIUNI DE FIZIOPATOLOGIE .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FACTORI DE RISC .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
ISTORIA NATURALĂ, SEVERITATE, MORTALITATE, MORBIDITATE.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**DIAGNOSTIC** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLOUL CLINIC.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
EVALUAREA PROBABILITĂȚII CLINICE.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
INVESTIGAȚII PARACLINICE.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<i>Gazele sanguine</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Electrocardiograma (ECG)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Radiografia CP-PA</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
MARKERI CARDIACI ÎN TEP.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<i>D-Dimerii</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Troponinele cardiace</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Peptidul natriuretic cerebral (BNP)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>H-FABP (heart fatty acid binding protein)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Albumina modificata de ischemie (Ischaemic modified albumin, IMA)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Growth differentiation factor 15 (GDF-15) – Factorul 15 de creștere diferențiată</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Mieloperoxidaza (MPO)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Proteina C Reactiva (CRP)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Complex trombină-antitrombină III</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Mioglobina (MYO)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
INVESTIGAȚII IMAGISTICE.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<i>Ultrasonografia periferica</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Ecocardiografia transtoracica (ETT)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Scintigrafia ventilatie perfuzie</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Angiografia pulmonara</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Tomografia computerizata cu substanta de contrast (Angio CT)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Rezonanța magnetică (Angio RMN)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Perspective viitoare: ultrasonografia intravasculară (IVUS)</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ALGORITMI DE DIAGNOSTIC .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**PROGNOSTIC** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

EVALUAREA CLINICĂ A STATUSULUI HEMODINAMIC .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
INDICATORI AI DISFUNȚIEI VENTRICULARE DREPE .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
INDICATORI AI AFECTĂRII MIOCARDICE .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
MARKERI ADIȚIONALI DE RISC .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
STRATEGII DE EVALUARE A PROGNOSTICULUI .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**TRATAMENT** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TERAPIA TROMBOLITICĂ .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
TERAPIA CU ANTICOAGULANTE.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
EMBOLECTOMIA .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

<i>Embolectomia chirurgicală</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Embolectomia pe cateter</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
FILTRU LA NIVELUL VENEI CAVE INFERIOARE.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
STRATEGII TERAPEUTICE .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
PROFILAXIA SECUNDARĂ.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>

## **ASPECTE PARTICULARE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TROMBOFILIA ( EREDITARĂ ȘI DOBÂNDITĂ).....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
MALIGNITATEA.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
SARCINA .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>

## **CONCLUZIE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## **INTRODUCERE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## **SCOP SI OBIECTIVE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

SCOPUL STUDIULUI I.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
OBIECTIVELE STUDIULUI I.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>

## **MATERIAL ȘI METODĂ** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## **METODOLOGIE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## **REZULTATE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

CARACTERISTICELE GENERALE ALE PACIENȚILOR DIN STUDIUL I .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
PARTICULARITĂȚILE DE PREZENTARE CLINICĂ A PACIENȚILOR DIN STUDIUL I.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
VALORILE TENSIONALE LA PREZENTARE .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
PATOLOGIA ASOCIATĂ ȘI FACTORI DE RISC .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
ASPECTUL ECG LA INTERNARE.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
ASPECTUL ECOCARDIOGRAFIC LA INTERNARE.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
EVALUAREA DOPPLER VASCULAR .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
EXAMENUL CT .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
SCORUL DE PREDICȚIE WELLS.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
TERAPIA ANTICOAGULANTĂ ADMINISTRATĂ .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
RATA DE SPITALIZARE .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
EVOLUȚIE ȘI DECES.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>

## **DISCUȚII** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## **CONCLUZII** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## **SCOP ȘI OBIECTIVE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

SCOPUL STUDIULUI II .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
OBIECTIVELE STUDIULUI II.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>

## **MATERIAL ȘI METODĂ** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## **METODOLOGIE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## **REZULTATE** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

CARACTERISTICI GENERALE .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
PREZENTAREA CLINICĂ .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>

<i>Simptomatologia</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Valorile tensionale la prezentare</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Patologii asociate și factori de risc</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Scorurile de probabilitate clinică pretest Wells și Geneva</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Clasificarea TEP la prezentare</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
INVESTIGAȚII DE LABORATOR .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<i>Evaluarea funcției renale</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Markerii cardiaci</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Markerii inflamatori</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
INVESTIGAȚII PARACLINICE .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<i>Aspectul EKG la internare</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Aspectul radiologic</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Aspectul ecocardiografic</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Ultrasonografia venoasă periferică și CT-ul vascular periferic</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Examenul AngioCT pulmonar</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<i>Rata de mortalitate</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Scorul PESI</i> .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
CORELAȚII CLINICO-IMAGISTICE .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

***DISCUȚII***      ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

***CONCLUZII***      ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

***CONCLUZII GENERALE***      ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

***ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI***      ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

***BIBLIOGRAFIE***      ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

