

C.Z.U.: 624.24 – 002 : 616.831.1 – 005.1 – 0
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.13

TROMBOEMBOLIE PULMONARĂ LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL: REZULTATELE ANALIZEI CLINICO-ANATOMICE

Silvia BAITOI^{1,2}, medic rezident,
Oxana GROSU^{1*} dr. șt. med., cercet. șt.,
Lilia ROTARU¹ dr. șt. med., conf. cercet.,
Stela ODOBESCU, dr. hab. șt. med., conf. cercet.,
Ion MOLDOVANU¹, dr. hab. șt. med, prof. univ.

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

²USMF „Nicolae Testemițanu”

oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Embolia pulmonară reprezintă o cauză majoră de mortalitate a pacienților care au suportat accident vascular cerebral și până la 50 % din decesele precoce ale pacienților spitalizați. Tabloul clinic nespecific determină erori de diagnostic și limitarea severă a inițierii tratamentului în timp util.

Scopul studiului a fost analiza cazurilor ratate de embolie pulmonară la pacienții tratați cu accident vascular cerebral în cadrul coortei instituționale prin analiza rezultatelor examinărilor morfopatologice.

Materiale și metode. Studiu retrospectiv. A fost studiată Tromboembolia pulmonară ca cauză majoră de deces la pacienții cu accident vascular cerebral, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie Diomid în perioada 2017-2020. În studiu au fost incluși 13 pacienți cu diagnosticul confirmat morfopatologic.

Rezultate. Studiul a cuprins 5 bărbați (38.5%) și 8 femei (61.5%) cu vârsta medie 65±5.2 ani. La toți pacienții diagnosticul de AVC a fost confirmat prin CT: accident vascular cerebral ischemic a fost stabilit la 6 pacienți (46.8%), AVC hemoragic la 4 pacienți (30.1 %), dintre care 1 pacient a fost operat (7.7%), AVC cu transformare hemoragică la 3 pacienți (23.1%). Pentru 11 pacienți (84.6%) AVC a fost primar, iar pentru 2 pacienți (15.4%) repetat. Factorii de risc au fost hipertensiunea arterială - 12 pacienți (92.3%), la 8 pacienți (61.5%) obezitatea gradul II-IV, diabetul zaharat -5 pacienți (38.5%), fibrilația atrială la 5 pacienți (38.5%), 1 pacient (7.7%) cu tromboza în alte zone. Diagnosticul morfopatologic a stabilit ca embolia pulmonară a fost cauza de deces în toate cazurile, însă doar 2 (15.4%) pacienți au prezentat simptome specifice.

Concluzie. Pacienții cu accident vascular cerebral prezintă un risc crescut de embolie pulmonară din cauza repausului la pat, paraliziei membrelor și factorilor de risc predispozanți, însă doar un mic număr de pacienți sunt diagnosticați în timp util, de aceea este important conștientizarea gravității problemei de către clinician și stabilirea protocoalelor stricte de profilaxie și tratament.

Cuvinte cheie: Accident vascular cerebral, tromboembolia pulmonară, factori de risc, complicație, deces, analiza morfopatologică.

Summary: Pulmonary thromboembolism in patients with stroke: the results of the clinical-anatomic analysis.

Pulmonary embolism is a major cause of mortality in stroke patients and up to 50% of premature deaths in hospitalized patients. The non-specific clinical picture causes diagnostic errors and severely limits the initiation of treatment in a timely manner.

The aim of the study was to analyze missed cases of pulmonary embolism in stroke patients treated within the institutional cohort by analyzing the results of morpho pathological examinations.

Materials and methods: Retrospective study. Pulmonary thromboembolism was studied as a major cause of death in patients with stroke, hospitalized in the Diomid Gherman Institute of Neurology and Neurosurgery during 2017-2020. 13 patients with a morpho pathologically confirmed diagnosis were included in the study.

Results: The study included 5 men (38.5%) and 8 women (61.5%) with an average age of 65±5.2 years. In all patients the diagnosis of stroke was confirmed by CT: ischemic stroke was established in 6 patients (46.8%), hemorrhagic stroke in 4 patients (30.1%), of which 1 patient underwent surgery (7.7%), stroke with hemorrhagic transformation in 3 patients (23.1%). For 11 patients (84.6%) the stroke was primary, and for 2 patients (15.4%) it was repeated. The risk factors were hypertension - 12 patients (92.3%), in 8 patients (61.5%) obesity, diabetes mellitus -5 patients (38.5%), atrial fibrillation in 5 patients (38.5%), 1 patient (7.7%) with thrombosis in other areas. The morpho pathological diagnosis established that pulmonary embolism was the cause of death in all cases, but only 2 (15.4%) patients presented specific symptoms.

Conclusion. Stroke patients are at increased risk of pulmonary embolism due to bed rest, limb paralysis and predisposing risk factors, but only a small number of patients are diagnosed in a timely manner, therefore it is important for the clinician to be aware of the severity of the problem and establishing strict prophylaxis and treatment protocols.

Key words: Stroke, pulmonary thromboembolism, risk factors, complication, death, morpho pathological analysis.

Rezюме: Тромбоэмболия легких у больных с инсультом: результаты клиничко-анатомического анализа.

Легочная эмболия является основной причиной смертности у пациентов с инсультом и до 50% преждевременных смертей у госпитализированных пациентов. Неспецифическая клиническая картина является причиной диагностических ошибок и резко ограничивает своевременное начало лечения.

Целью исследования был анализ пропущенных случаев тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с инсультом, пролеченных в стационаре, путем анализа результатов морфо патологических исследований.

Материалы и методы: Ретроспективное исследование. Изучена тромбоэмболия легочной артерии как основная причина смерти больных с инсультом, госпитализированных в НИИ неврологии и нейрохирургии им. Диомида Германа в течение 2017–2020 гг. В исследование включено 13 больных с морфо патологически подтвержденным диагнозом.

Результаты. В исследование вошли 5 мужчин (38,5%) и 8 женщин (61,5%), средний возраст $65 \pm 5,2$ года. У всех больных диагноз инсульта был подтвержден по данным КТ: ишемический инсульт установлен у 6 больных (46,8%), геморрагический инсульт у 4 больных (30,1%), из них оперирован 1 больной (7,7%), инсульт с геморрагической трансформацией у 3 больных (23,1%). У 11 больных (84,6%) инсульт был первичным, а у 2 больных (15,4%) - повторным. Факторами риска были артериальная гипертензия - у 12 больных (92,3%), у 8 больных (61,5%), ожирение, сахарный диабет - у 5 больных (38,5%), мерцательная аритмия у 5 больных (38,5%), у 1 больного (7,7%) с тромбозом в других областях. Морфо патологический диагноз установил, что причиной смерти во всех случаях явилась тромбоэмболия легочной артерии, но только у 2 (15,4%) больных имелись специфические симптомы.

Вывод: Пациенты, перенесшие инсульт, подвержены повышенному риску легочной эмболии из-за постельного режима, паралича конечностей и предрасполагающих факторов риска, но своевременно диагностируется лишь небольшое количество пациентов, поэтому клиницисту важно знать о тяжести течения проблемы и установление строгих протоколов профилактики и лечения.

Ключевые слова: инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, факторы риска, осложнение, смерть, морфо патологический анализ.

Introducere.

Embolia pulmonară este o afecțiune medicală gravă, larg răspândită, care pune viața în pericol, reprezentând a doua cauză de moarte subită, cu o rată anuală de incidență de 0,50 - 0,69 la 1000 de persoane în populația generală [1]. De fapt, majoritatea pacienților afectați de embolie pulmonară mor în primele ore de la eveniment, letalitatea la 3 luni variază între 8.6 - 17%, iar pe termen mai lung poate fi de până la 24%. Dacă nu sunt tratați, aproximativ o treime dintre pacienții care supraviețuiesc unei embolii pulmonare inițiale, mor în urma unui episod embolic ulterior.

Factorii de risc ai emboliei pulmonare în populația generală sunt bine cunoscuți, inclusiv vârsta, obezitatea, imobilitatea, fumatul, preparatele hormonale, sarcina, afecțiuni medicale anterioare (în special embolia pulmonară sau tromboembolia venoasă profundă, cancer, bronhopneumopatie pulmonară obstructivă cronică, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă), accident vascular cerebral cu pareza membrilor, trombofilie și intervenții chirurgicale recente. În cazul pacienților cu accident vascular cerebral complicat cu embolie pulmonară cauza frecvent incriminată este tromboembolia venoasă profundă care se dezvoltă într-o extremitate inferioară paralizată cât și deshidratarea severă prezentă la acești pacienți. Prevalența globală a trombozei venoase profunde evidentă clinic după un accident vascular cerebral acut este de aproximativ 2-20% și se dezvoltă în principal între două și șapte zile după eveniment [2]. S-a demonstrat că o tromboprofilaxie eficientă și un diagnostic și tratament

precoce al trombozei venoase reduc eficient morbiditatea și mortalitatea prin embolie pulmonară.

Cei mai frecvenți factori predispozanți ai unei tromboembolii venoase profunde la un pacient post AVC sunt: sex feminin, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, cancer, accident vascular cerebral hemoragic, un scor NIHSS al membrului inferior ≥ 2 . Tromboembolia venoasă profundă este direct proporțională cu greutatea corporală care creează dificultăți în fluxul sanguin eficient. În plus, țesutul adipos are un rol proinflamator, protrombotic și scăzut fibrinolitic.

Pot fi prezente o varietate de simptome clinice, variind de la dispnee progresivă până la colaps hemodinamic catastrofal (deseori observat la pacienții cu statut cardiopulmonar precar anterior). După cum sa raportat în studiul PIOPED, pacienții cu embolie pulmonară acută prezintă adesea dispnee sau durere toracică, însă mai frecvent simptome atipice: convulsii, sincopă, durere abdominală, febră, tuse productivă, respirație șuierătoare, scăderea nivelului de conștiință, fibrilație atrială primară depistată, și delir (la pacienții vârstnici) [1]. Dacă apare infarctul pulmonar, pacienții pot prezenta și dureri toracice pleuritice cu hemoptizii. Embolia pulmonară masivă trebuie luată în considerare la pacienții care au un debut brusc de sincopă, hipotensiune arterială, hipoxemie extremă, disociere electromecanică sau stop cardiac. La pacienții cu embolie pulmonară recunoscută, principalele semne fizice sunt [1]: tahipnee (frecvență respiratorie $> 16/\text{min}$), raluri pulmonare, accentuarea zgomotului

2 cardiac, zgomotul 3 și 4 de galop, suflu cardiac, tahicardie (frecvență cardiacă > 100/min), febră (temperatura > 37.8°C), transpirație abundentă, semne și simptome clinice care sugerează tromboflebită, edem la nivelul extremităților inferioare, cianoză. Printre biomarkerii care oferă informații clinice utile sunt: nivelurile crescute ale troponinei cardiace, peptida natriuretică plasmatică de tip B crescută și D-dimerii [5]. Dintre testele instrumentale care ajută la diagnostic, angiografia prin computer tomografie are cea mai mare sensibilitate și specificitate pentru detectarea emboliilor în arterele pulmonare principale, lobare sau segmentare. Ecocardiograma este fundamentală atât pentru studierea măsurilor hemodinamice ale ventricolului drept, cât și pentru ghidarea tratamentului emboliei pulmonare [5].

Embolia pulmonară este o complicație potențial prevenibilă după accident vascular cerebral [6,7]. Importanța tromboprofilaxiei este relevantă și este considerată una dintre măsurile obligatorii în secțiile specializate. Managementul acestor pacienți trebuie făcut după o evaluare clinică amănunțită, luând în considerare riscurile, beneficiile și disponibilitatea locală pentru fiecare opțiune terapeutică.

Scopul cercetării: analiza cazurilor ratate de embolie pulmonară la pacienții tratați cu accident vascular cerebral în cadrul coortei instituționale prin analiza rezultatelor examinărilor morfopatologice.

Material și metode.

A fost efectuată analiza retrospectivă a fișelor electronice și rezultatelor analizei morfopatologice la pacienții tratați și decedați cu accident vascular cerebral în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” în perioada 2017 - 2020. Au fost identificate fișele a 42 de pacienți la care a fost suspectată

TEAP, însă în studiu au fost incluși doar 13 pacienți la care diagnosticul a fost confirmat morfopatologic. Au fost studiate vârsta și sexul pacienților, factori de risc, tipul de accident vascular cerebral, comorbidități, metodele de profilaxie și tratament aplicate.

Rezultate.

Studiul a fost efectuat pe 13 pacienți, 5 bărbați (38.5 %) și 8 femei (61.5%) cu vârsta medie 65±5.2 ani [min= 47 ani, max=83 ani]. A predominat sexul feminin care conform datelor literaturii prezintă un factor de risc crescut în dezvoltarea tromboemboliei. Pacienții (100%) au ajuns la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie prin intermediul serviciului AMU Chișinău și Raională. Toți pacienții au fost internați cu diagnosticul de accident vascular cerebral confirmat imagistic prin CT cerebral. Diagnosticul de accident vascular cerebral ischemic a fost stabilit la 6 pacienți (46.8%), accident vascular cerebral hemoragic la 4 pacienți (30.1%), dintre care 1 pacient a fost operat (7.69%), AVC ischemic cu transformare hemoragică la 3 pacienți (23.1%). Pentru 11 pacienți (84.61%) AVC a fost primar, iar 2 pacienți (15.4%) au fost diagnosticați cu sechele post AVC. Nici un pacient internat nu a primit tratament prin tromboliză venoasă motivat prin: depășirea ferestrei terapeutice (79.9%) și 20.1% prezența contraindicațiilor. La toți pacienții au fost identificați factori de risc majori pentru dezvoltarea unui eveniment vascular cerebral.

Pe parcursul spitalizării în urma investigațiilor de laborator a fost depistată dislipidemia în 100 % cazuri. La toți pacienții a fost efectuată examinarea prin USG Doppler a vaselor magistrale: ateroscleroza nestenozantă a vaselor magistrale (12.4%), ateroscleroza vaselor magistrale (76.9%), ocluzia totală a arterei carotide la 1 pacient (7.7%), 1 pacient (7.7%)

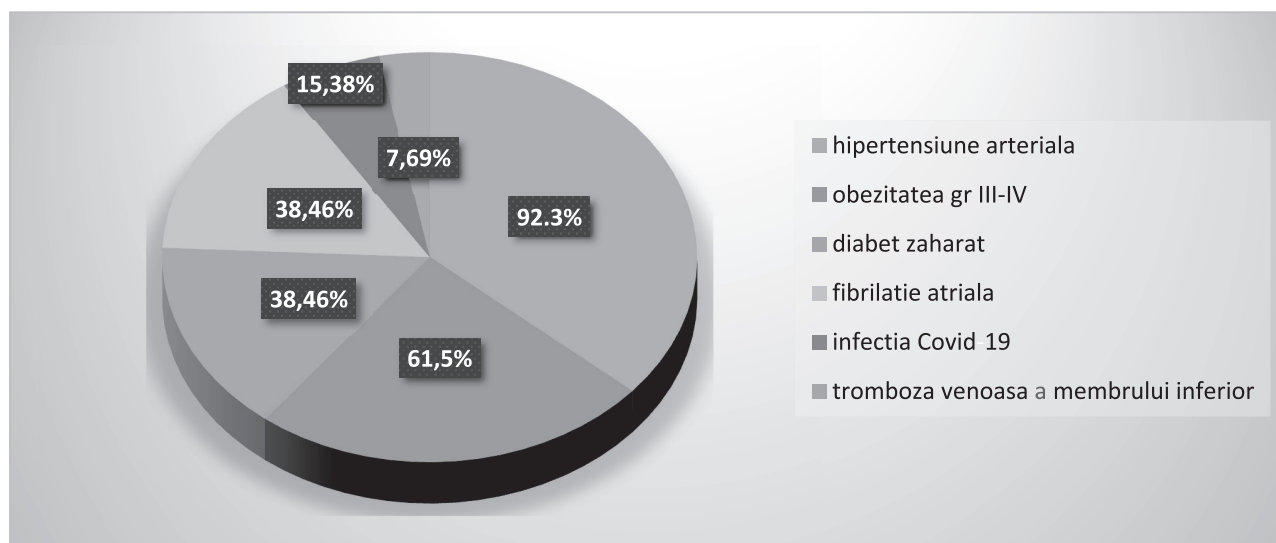


Diagrama 1. Factori de risc.

a prezentat tromboza vaselor membrului inferior drept, tromboza arterei renale bilateral. Din păcate nu au fost raportate date despre dezvoltarea unei tromboembolii venoase în timpul spitalizării pacienților investigați. La internare toți pacienții prezentau grad moderat până la sever de dizabilitate în două membre, respectiv cu imobilizare și zilnic s-au ocupat cu specialității kinetoterapeuți.

Din fișele studiate tratamentul antihipertensiv în antecedente a fost specificat la 3 pacienți (23.1%) și tratamentul anticoagulant la doar 1 pacient (7.7%). În timpul aflării în staționar, doze profilactice de preparate anticoagulante au primit toți pacienții, doze terapeutice 3 pacienți (23.1%). Pacienții s-au tratat atât în secția de profil cât și în terapie intensivă. Durata aflării în staționar a variat de la 4 până la 17 zile. Conform datelor examenului morfopatologic complicația majoră în toate cazurile (100%) a fost tromboembolia arterei pulmonare ce a servit drept cauză nemijlocită a decesului pacienților. Nici un pacient nu a supraviețuit primului episod de embolie pulmonară. Doar 2 (15.4%) pacienți au prezentat un tablou clinic sugestiv pentru dezvoltarea tromboemboliei pulmonare: dispnee, tuse seacă, tahicardie, hipotensiune arterială, cianoza tegumentelor iar 11 pacienți (84.7%) au prezentat semne clinice nespecifice. La nici un pacient din studiul dat embolia pulmonară nu a fost diagnosticată ante mortem prin metode instrumentale sau de laborator.

Discuții.

Studiul dat coroborează cu datele din literatura de specialitate care menționează că frecvent, diagnosticul de embolie pulmonară este omis din cauza semnelor și simptomelor nespecifice, în special la vârstnici. O serie de factori fac diagnosticul și mai dificil la pacienții cu AVC: probleme de comunicare a simptomelor din cauza disfaziei, deficiențelor cognitive sau tulburărilor de conștiență. În plus, pneumonia, boala cu care embolia pulmonară este cel mai adesea confundată, este, de asemenea, o complicație frecventă după accidentul vascular cerebral. Într-un studiu de screening s-a demonstrat că la pacienții cu accident vascular cerebral cu hemiplegie acută incidența tromboemboliei venoase este de aproximativ 50 % în decurs de 2 săptămâni de la eveniment în absența profilaxiei cu anticoagulante, majoritatea sunt asimptomatice și afectează porțiunea distală a membrului paralizat, spre deosebire de tromboembolia venoasă proximală care poate fi prezentă în o treime din cazuri și constituie un potențial letal mai ridicat [10]. Emboliile pulmonare care apar din tromboembolia venoasă distală sunt mici și asimptomatice și, prin urmare, mai puțin probabil să pună viața în pericol decât cele asociate cu tromboembolia venoasă proximală care constituie un grad crescut de letalitate. Riscul de tromboembolie venoasă se core-

lează cu gradul de paralizie și este mai mare la pacienții în vârstă precum și la cei care au fibrilație atrială [2]. Tromboembolia venoasă este prezentă și la o proporție semnificativă de pacienți în faza de reabilitare post AVC, riscul fiind mai mare la cei cu grad sever de imobilizare. Într-un studiu pe 150 de pacienți internați într-o unitate de reabilitare la 9 săptămâni după AVC, la 33% venografia bilaterală a evidențiat tromboembolia venoasă [11]. Emboliile pulmonare reprezintă 13% până la 25% din decesele timpurii după accident vascular cerebral. Deși pot apărea încă din ziua 3, embolii fatale sunt neobișnuite în prima săptămână și sunt cele mai frecvente între a doua și a patra săptămână, când sunt cea mai frecventă cauză de deces. Embolia pulmonară la pacienții cu accident vascular cerebral poate avea o mortalitate mai mare decât cea din alte situații clinice. Într-o serie de pacienți cu accident vascular cerebral, jumătate din emboliile pulmonare clinice s-au prezentat ca moarte subită [12].

Tratamentul tromboemboliei venoase simptomatice este foarte eficient în reducerea morbidității și mortalității prin TEAP. Într-o meta - analiză a 25 de studii, embolia pulmonară fatală recurentă în timpul unei perioade de 3 luni de anticoagulare completă a apărut la doar 1,5% și, respectiv, 0,4% dintre pacienții care prezentau tromboembolie venoasă și respectiv embolie pulmonară. Profilaxia se efectuează în general pe toată perioada spitalizării și după dacă persistă gradul redus de mobilitate. Pacienții care prezintă instabilitate hemodinamică sunt de obicei tratați fie cu terapie trombolitică, fie cu embolectomie pulmonară urmată de terapie anticoagulantă, în timp ce majoritatea pacienților stabili hemodinamic pot fi tratați numai cu anticoagulante. La pacienții care nu pot primi anticoagulante pentru profilaxia emboliei pulmonare, se recomandă utilizarea de antiagreganți și a dispozitivelor de compresie.

Efectuarea studiului dat a demonstrat încă o dată importanța profilaxiei și tratamentului tromboembolismului venos în prevenirea morbidității și mortalității, cu toate acestea rata deceselor prin embolie pulmonară la pacienții post-accident vascular cerebral este crescută acest lucru se datorează faptului că clinicianul reacționează atunci când embolia pulmonară devine simptomatică, iar această abordare este greșită, deoarece moartea subită din cauza emboliei pulmonare este adesea neanunțată și emboliile pulmonare simptomatice nefatale sunt adesea nerecunoscute sau diagnosticate greșit.

Studiul dat are limitări deoarece a fost utilizată metodologia retrospectivă, au fost analizate doar cazurile care nu au fost identificate clinic și depistate post mortem prin examen morfopatologic, deci posibil cu prezentare atipică, evoluție fulminantă, complexitate crescută.

Concluzie.

Embolia pulmonară este o complicație frecventă a accidentului vascular cerebral, cu o rată de mortalitate **înalță**. Este adesea diagnosticată greșit, din cauza simptomelor nespecifice, ceea ce duce la întârzieri importante în inițierea tratamentului specific. Pacienții cu accident vascular cerebral prezintă un risc crescut de dezvoltare a unei embolii pulmonare din cauza imobilizării îndelungate, paraliziei membrelor și prezenta comorbidităților. Tromboprofilaxie eficientă reprezintă momentul cheie în prevenirea și scăderea riscului de recidivă a emboliei pulmonare. Sunt necesare a fi implementate protocoale specifice pentru prevenirea și depistarea precoce a aceste complicații fatale.

Contribuție. Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.39.

Bibliografie.

1. Quелlette DR, Kamangar N, Harrington A. Pulmonary Embolism. Medscape. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/300901-overview> (last accessed December 2015)
2. Liu LP, Zheng HG, Wang DZ, et al. Risk assessment of deep-vein thrombosis after acute stroke: a prospective study using clinical factors. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 403-10; <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12227>
3. Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, et al.; Investigators of Registry of Canadian Stroke Network (RCSN) and University of Toronto Stroke Program for Stroke Outcomes Research Canada (SORCan [www.sorcan.ca]) Working Group. Pulmonary embolism in ischemic stroke: clinical presentation, risk factors, and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000372
4. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007; 120: 871-9; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.03.024>
5. Pelliccia F, Schiariti M, Terzano C, et al. Treatment of acute pulmonary embolism: update on newer pharmacologic and interventional strategies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 410341; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/410341>
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>
7. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006; 114: e42-7; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620880>
8. Gensini GF, Zaninelli A, Ricci S, et al. SPREAD, Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion, VII Edizione, Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Raccomandazioni e sintesi. 14 marzo 2012. Available at <http://www.siapav.it/pdf/SPREAD%202012.pdf> (last accessed December 2015)
9. Regione Toscana. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati. SNLG Regioni, 2015. Available at http://www.snlgr-iss.it/cms/files/LG_Toscana_TEV.pdf (last accessed December 2015)
10. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>
11. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al.; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e195S-226S
12. National Institute for Health and Care Excellence. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg68> (last accessed December 2015)
13. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 516-24; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61050-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61050-8)
14. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014; 311: 717-28; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.65>; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.6123>
15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Consiliul pentru boala vasculară periferică; Consiliul pentru Cardiologie Clinică . Ghid pentru gestionarea timpurie a pacienților cu AVC ischemic acut: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. Accident vascular cerebral. 2013; 44:870-947
16. Lindsay MP, Gubitz G, Bayfey M, Philips S. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care. Disponibil la: <http://www.strokebestpractices.ca>. Accesat 27 mai 2013
17. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman S, Vandvik PO, Spencer FA, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Akl EA; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 suppl):e601S-e636S. doi:10.1378/chest.11-2302