

ARTICOLE DE SINTEZE

CZU: 616.131-005.6/.7-055.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.14>**TROMBOEMBOLIA ARTEREI PULMONARE – ASPECTE SPECIFICE
LA FEMEI****Lilia DAVID**, dr. hab. șt. med., conf. cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

*Likadav27@yahoo.com***Rezumat.**

În articol sunt prezentate datele din literatură privind aspectele specifice ale emboliei pulmonare acute la femei. S-a constatat că incidența generală a EP ajustată în funcție de vârstă și sex este mai mare la bărbați, totuși, riscul la femeile în vârstă l-a depășit pe cel al bărbaților de vârstă similară. Factorii de risc pentru EP la femei au inclus vârsta, afecțiunile reumatologice, terapia de substituție hormonală sau utilizarea contraceptivelor orale, sarcina și perioada postpartum, intervenții chirurgicale recente, imobilizarea, traumatisme, obezitate și insuficiență cardiacă. Femeile cu EP au tendința de a fi mai în vârstă, prezintă mai des la internare dispnee, hipotensiune arterială și semne de disfuncție ventriculară dreaptă și au niveluri mai mari de NT-proBNP în comparație cu bărbații. S-a dovedit că în cazurile cu EP sever femeile sunt supuse mai rar trombolizei. Complicațiile hemoragice majore au fost urmărite mai frecvent la femei. Nu s-au găsit diferențe bazate pe sex în ceea ce privește mortalitatea în spital și mortalitatea de toate cauzele la 30 de zile. Datele cu privire la mortalitatea pe termen lung în funcție de gender sunt limitate. Acest articol face parte din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28

Cuvinte cheie: embolia pulmonară, particularități la femei.**Summary. Specific aspects of pulmonary embolism in women.**

This review presents the literature data regarding specific aspects of acute pulmonary embolism (PE) in women. The overall age- and sex-adjusted incidence of PE was found to be higher in men however, the risk in older women exceeded that of age-matched men. Risk factors for PE in women included age, rheumatologic disorders, hormone replacement therapy or oral contraceptives, pregnancy and postpartum period, recent surgery, immobilization, trauma, obesity, and heart failure. Women with PE tended to be older, presented more often with dyspnea, hypotension and signs of right ventricular dysfunction and had higher NT-proBNP levels compared to men. When controlled for PE severity, women are less likely to receive reperfusion therapies, such as thrombolysis. More bleeding complications during treatment was reported in women. No sex-based differences in in-hospital mortality and 30-day all-cause mortality were found. Sex-specific long-term mortality data is limited.

Key words: pulmonary embolism, specific aspects in women.**Резюме. Особенности течения тромбозмболии легочной артерии у женщин.**

В данном обзоре представлены данные литературы, касающиеся особенностей течения острой тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) у женщин. Было обнаружено, что общая заболеваемость ТЭЛА с поправкой на возраст и пол выше у мужчин, однако риск у пожилых женщин выше, чем у мужчин того же возраста. К факторам риска ТЭЛА у женщин относят возраст, ревматологические заболевания, заместительную гормональную терапию или пероральные контрацептивы, беременность и послеродовой период, недавнее хирургическое вмешательство, иммобилизацию, травму, ожирение и сердечную недостаточность. Женщины с ТЭЛА, как правило, были старше, чаще имели одышку, гипотензию и признаки правожелудочковой дисфункции, более высокие уровни NT-proBNP по сравнению с мужчинами. В случаях массивной ТЭЛА женщины с меньшей вероятностью получают тромболитическую терапию. У женщин наблюдали больше геморрагических осложнений. Различий по признаку пола в госпитальной летальности и 30-дневной летальности от всех причин обнаружено не было. Данных относительно отдаленной смертности мало.

Ключевые слова: тромбозмболии легочной артерии, особенности у женщин.

Embolia pulmonară (EP) este a treia cea mai frecventă cauză de deces cardiovascular după infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral [1]. În studiile epidemiologice europene ratele incidenței anuale pentru EP variază între 39 și 115 la 100000 de populație; studiile longitudinale relatează o tendință de creștere a ratelor anuale de incidență a EP în timp [1]. Estimările empirice ale ratelor de incidență a EP bazate pe studiile europene de cohortă fluctuază de la 0,15 la 1000 de locuitori pe an în Spania, 0,189 în Italia, 0,342 în Regatul Unit, 0,50 în Norvegia, 0,51 în Danemarca, la 0,60 în Franța [2]. Indicatorii se modifică parțial în funcție de contextul studiului și de vârsta populației cercetate. Spre deosebire de studiile populaționale de cohortă, incidența EP estimată într-un model epidemiologic a constituit 0,95 la 1000 de populație pe an, atingând aproape o treime de milion cazuri pe an în Uniunea Europeană [2]. Conform datelor statistice din Statele Unite embolismul pulmonar acut afectează peste 600 000 de pacienți anual [3].

În baza unui model epidemiologic care a inclus șase țări europene cu o populație totală de 454,4 milioane au fost estimate peste 370000 de decese legate de tromboembolism venos (TEV) în anul 2004. Dintre aceste cazuri, 34% persoane au prezentat EP fatal subit, alte 59% au decedat prin EP diagnosticat post-mortem și doar 7% dintre pacienții care au decedat devreme au fost diagnosticați corect cu EP fiind în viață [4]. Incidența EP ajustată în funcție de vârstă în populația adultă constituie între 29 și 109 de cazuri la 100 000 de persoane/an, în timp ce incidența de EP ajustată în funcție de vârstă și sex pare să fie în jur de 69 la 100 000 de persoane [3]. Variația largă a indicatorilor raportați reflectă diferențele în sursele de date, design-ul studiilor, populațiile analizate. Dincolo de acești factori metodologici, evaluarea incidenței reale a EP este împovărată de un număr destul de mare de cazuri asimptomatice, cazuri de moarte subită inexplicabilă datorate EP, dar nu și atribuite acestei patologii, și de lipsa unei supravegheri epidemiologice eficiente. [3]. Incidența emboliei pulmonare crește odată cu vârsta la ambele sexe, risc relativ aproape se triplează între 60-69 de ani și la >80 de ani de vârstă. [3,5] Conform unor publicații incidența bolii se dublează la fiecare deceniu după vârsta de 40 ani, crescând de la ≈10 cazuri/persoană-an în rândul pacienților cu vârsta cuprinsă între 20-29 de ani, la 246 de cazuri/persoană-an pe palierul de vârstă egală și mai mare de 80 ani. [5, 7]. Deși nu există o diferență clară între sexe în incidența generală ajustată în funcție de vârstă, bărbații și femeile au înregistrat paterne diferite de incidență a EP pe măsura îmbătrânirii. În reviu publicat de Jarman și colab. este raportată o incidență generală a EP ajustată în funcție de vârstă si-

milară pentru ambele sexe, totodată majoritatea studiilor observaționale au arătat că bărbații înregistrează o incidență generală ajustată după vârstă mai mare în comparație cu femeile [3], cu un raport bărbați: femei de 1,2:1 [6]. Totodată, modelele de dezvoltare a EP în funcție de vârstă variază în rândul femeilor și în cel al bărbaților. Datele din studiile publicate au sugerat că femeile diagnosticate cu EP sunt în mare parte mai în vârstă decât bărbații [8-10]. În studiul realizat de Choi cu colab. care a evaluat diferențele de sex în incidența EP pe o durată de 4 ani la pacienții spitalizați, în grupul de vârstă peste 50 de ani EP a fost înregistrat mai frecvent la femei comparativ cu bărbații ($p < 0,01$) [11]. În mod similar, un alt studiu din Japonia care a analizat incidența EP, a raportat un număr mai mare de bărbați cu EP printre pacienții cu vârsta sub 40 de ani, în timp ce în toate grupele de vârstă peste 40 de ani femeile au dezvoltat EP în proporție mai mare comparativ cu bărbații [12]. De asemenea, s-a constatat că bărbații au o incidență mai înaltă a emboliei pulmonare recurente [7]. Verso cu colab. au evaluat rezultatele pe termen lung ale TEV utilizând datele unui Registru multicentric și au stabilit că sexul masculin s-a dovedit a fi factor de risc independent pentru TEV recurent [7]. În mod similar și Tagalakis cu colegii au urmărit o rată semnificativ mai mare de EP recurentă la bărbați în comparație cu femeile pe o perioadă medie de urmărire de 3,9 ani [13].

Factori de risc pentru EP

Legătura dintre caracteristicile clinice, comorbiditățile asociate și dezvoltarea EP, inclusiv la femei, a fost analizată în mai multe studii. După cum s-a menționat mai devreme, vârsta crescută este un factor de risc bine stabilit pentru EP la femei. Mai multe studii au arătat că femeile cu EP au înregistrat rate mai înalte de tulburări reumatologice față de bărbați [5, 8, 10]. Contraceptivele orale (CO) și terapia de substituție hormonală, care sunt factori de risc recunoscuți pentru TEV, se întâlnesc predominant la femeile cu EP comparativ cu bărbații [3, 8, 10]. Utilizarea CO care conțin estrogen este asociată cu un risc crescut de TEV în rândul femeilor aflate în premenopauză comparativ cu neutilizarea acestora. În mod similar, femeile care administrează terapia de substituție hormonală care conține estrogen au un risc mai mare de TEV (OR, 1,58; 95% CI, 1,52-1,64) față de femeile de aceeași vârstă care nu folosesc medicația respectivă. [3, 10, 14] În ambele contexte, dozele mai mari de estrogen se asociază cu un risc mai înalt de TEV; în plus, s-a observat variabilitatea magnitudinii riscului în raport cu diferite tipuri de estrogeni. Contraceptivele orale care conțin numai progestine și dispozitivele intrauterine cu eliberare de hormoni, la fel ca

și tratamentul hormonal de substituție prin aplicare transdermală nu par să crească acest risc. [15]. Nivelurile ridicate de hormoni sexuali endogeni nu sunt asociate cu risc crescut de TEV. [3].

Insuficiența cardiacă este considerată drept factor de risc important pentru EP la femei, totodată, riscul de deces în spital a fost mai mare la bărbații cu insuficiență cardiacă și EP comparativ cu femeile. [16]. Istoricul de intervenții chirurgicale, imobilizare și traumatisme recente au demonstrat o asociere potență cu dezvoltarea EP și sunt mai frecvent întâlnite la femei comparativ cu bărbați [3, 6, 10]. În două studii comparative care evaluează TEV la pacienții cu artroplastie articulară totală, sexul feminin s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru EP atât în cazul artroplastiei totale de genunchi, cât și de șold [17]. De asemenea, în mai multe studii s-a constatat că creșterea grăsimii subcutanate, indicele de masă corporală și obezitatea cresc riscul de EP la femei [10, 17].

Printre alți factori de risc frecvent asociați EP se numără fumatul, antecedente de TEV, cancerul, boală coronariană și infarctul miocardic, insuficiența renală și boli hepatice severe, toate fiind mai puțin întâlnite la femeile cu EP comparativ cu bărbații [8]. În schimb, femeile cu EP prezintă mai des imobilizare recentă, administrare de estrogen exogen, au mai frecvent fibrilație atrială și insuficiență cardiacă congestivă, deși această asociere poate reflecta faptul că femeile cu EP sunt în medie mai în vârstă decât bărbații [3, 5]. Sexul masculin s-a dovedit a fi un predictor puternic independent al trombofiliei congenitale la pacienții cu EP, dar și a altor grupuri de tulburări trombotice ereditare [10, 17].

Diferențele de sex sunt bine documentate în incidența TEV recurent, deși datele specifice EP sunt limitate. Cel mai mare studiu care a abordat acest subiect și a inclus peste 55000 de pacienți, a constatat că bărbații au avut un risc cu 13% mai mare față de femei pentru TEV recurent, care a persistat la 5 ani [13]. Istoricul de TEV este un predictor mai puternic de EP acut la bărbați decât la femei, ceea ce este în concordanță cu rata mai mare de recurență. [3, 10].

Prezentarea clinică

Deși există diferențe în prezentarea clinică la pacienții cu EP acut în raport cu apartenența de sex, acestea sunt relativ minore. Pacienți de ambele sexe cel mai frecvent prezintă dispnee (56%–89% dintre pacienți), care, totodată, a fost înregistrată la femei mai des decât la bărbați. Durerea toracică este al doilea după frecvență simptom la pacienții diagnosticați cu EP (14%–61%) și se întâlnește puțin mai des la bărbați vs femei. Sincopa este o manifestare de prezentare mai rară (4%–22% dintre pacienți) și a fost urmărită puțin mai frecvent la femei. [3, 5, 9].

Un studiu observațional prospectiv a constatat o frecvență similară a dispneei, durerilor în piept, tahicardiei, hipoxemiei și hipotensiunii arteriale la ambele sexe, în același timp, sincopă și NT-proBNP crescut au înregistrat rate mai înalte la femei [5]. Analiza datelor unui registru Japonez realizată de Tanabe cu colab. a arătat că femeile au prezentat mai des dispnee, tensiune arterială scăzută, NT-proBNP elevat (180,4 pg/mL față de 107,0 pg/ml; $p < 0,0001$) și nivele mai înalte ale presiunii arteriale pulmonare ($51,5 \pm 22,2$ mm Hg vs. $47,4 \pm 22,4$ mm Hg; $p = 0,012$) [9]. În mod similar, cercetătorii sârbi au stabilit un nivel plasmatic mai mare de NT-proBNP și incidența sporită a simptomelor de insuficiență cardiacă acută la femei; totodată, în analiza multivariată, diferența între sexe în rata insuficienței cardiace acute a dispărut, fiind influențată puternic de vârstă, dar femeile în acest studiu erau semnificativ mai în vârstă față de bărbați. [17]. Prezența valorilor mai înalte ale NT-proBNP la femei ar putea fi explicate prin datele relatate de Tanabe cu colegii cu referire la o incidență mai mare (14,6% până la 9,2%; $p = 0,0002$) a cazurilor severe de EP masiv la femei comparativ cu bărbații [9]. Pribish și colab. de asemenea, au găsit nivele semnificativ mai ridicate ale NT-proBNP la femei, deși acestea au înregistrat mai des dimensiuni normale ale ventriculului drept la ecocardiografie (63,2% față de 54,8%; $p = 0,01$), în pofida unei incidențe similare a severității EP comparativ cu bărbații [8].

Analiza datelor din Registrul International Cooperativ de Embolism Pulmonar (ICOPER) cu aproximativ 4500 de pacienți a stabilit că durerea toracică și hemoptizia apar mai des la bărbați, reiterând în același timp frecvența crescută a dispneei la femei [18]. Date similare au relatat și alți autori [8,9,10]. Frecvența ridicată a hemoptiziei ar putea fi atribuită, eventual, incidenței crescute a cancerului la bărbați; totodată dovezi clare pentru această asociere nu există.

Diagnosticul EP

Abordarea diagnostică a pacienților cu suspiciune de EP începe cu evaluarea probabilității pretestare utilizând raționamentul clinic și instrumentele de decizie clinică structurate. Aceste instrumente, precum Scorul Wells și Scorul Geneva revizuit, nu includ sexul ca factor de risc obiectiv. Instrumentele structurate de decizie clinică pentru evaluarea probabilității pretestării de EP au rate egale de eficiență și de eșec la femei și bărbați, deși probabil, au mai puțină specificitate la femei. [3, 17]. Un studiu realizat de Ebadi H. a comparat instrumentele predictive de diagnostic validate, cum ar fi scorul Wells și scorul Geneva și nu a găsit nici o diferență bazată pe sex în valoarea predictivă a acestora [19]. La fel și alți autori nu au depistat

deosebiri legate de sex în puterea predictivă a regulii Wells cu D-dimeri standard, cu D-dimeri ajustat în funcție de vârstă, dar și a algoritmului YEARS [17].

Testarea neinvazivă s-a dovedit a avea un randament mai mare la bărbați, examinarea prin angiografie cu tomografie computerizată a pulmonilor (TCPA) confirmând prezența EP cu 35-55% mai rar la femeile în comparație cu bărbații de vârstă similară. [3, 17].

Diferențele în nivelul D-dimerilor pot fi parțial responsabile pentru discrepanța bazată pe sex în testarea EP acut. Printre subiecții cu suspiciune de EP un procent mai mare de bărbați înregistrează excluderea afecțiunii în baza D-dimerilor comparativ cu femeile (43% vs 36%, $P = 0,001$). [9, 10] Mai mulți factori contribuie, probabil, la această diferență. Sexul feminin a fost asociat cu valori mai mari ale D-dimerilor în mai multe studii retrospective, iar femeile care folosesc estrogen exogen au niveluri mai mari de D-dimeri decât femeile care nu folosesc aceste medicamente. În plus, femeile cu EP sunt în medie mai în vârstă decât bărbații, iar vârsta se corelează pozitiv cu nivelul de D-dimeri. [3, 17]. Este recunoscut că utilizarea limitelor de referință a D-dimerilor ajustate după vârstă îmbunătățește performanța testului, în special la pacienții cu vârsta peste 50 ani. [1, 17]. Deși pragurile pentru D-dimeri specifice sexului nu sunt utilizate în mod obișnuit în practica clinică, acestea ar putea crește specificitatea testării la femei.

Ultrasonografia de compresie a fost mai utilă pentru stabilirea prezenței EP și D-dimerii pentru a exclude boala la bărbați în comparație cu femei, fapt ce a determinat utilizarea unui număr mai mare de examinări costisitoare prin TCPA pentru a obține un diagnostic final la femei vs bărbați (64% vs. 57%, $p = 0,001$) [20]. Studiul realizat de Chen, Y.A cu colegii în departamentul de urgență a unei clinici academice terțiare a evidențiat utilizarea mai frecventă a TCPA la femei, deși rata rezultatelor pozitive pentru EP nu s-a deosebit între sexe [21]. Există relativ puține studii privind diferențele legate de sex în imagistica EP. Într-o subanaliză a studiului *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II* (PIOPED II), TCPA a avut o sensibilitate similară și o specificitate mai mare (97% vs 93%, $P = 0,015$) pentru diagnosticul de EP la femei față de bărbați, totodată studiul a folosit scanere de tomografie computerizată în 4 secțiuni care nu sunt comparabile cu sistemele multislice contemporane. Un alt studiu nu a găsit influența apartenenței de sex asupra parametrilor imagistici [17, 20]. În același timp, Aggarwal T. a arătat că sexul masculin s-a asociat cu o rată mai mare de rezultate pozitive, în special în intervalul de vârstă 18-35 de ani [22], sugerând posibilitatea existenței unor discre-

panțe legate de sex în eficacitatea diagnosticării EP folosind TCPA.

În timp ce unele studii nu au găsit diferențe semnificative între sexe cu privire la TVP concomitentă, alte studii au stabilit rate mai înalte de TVP la bărbați [8, 9, 19], fapt ce ar putea fi corelat cu frecvența mai mare a durerilor în gambe raportate la bărbații cu EP.

Există date că, în ciuda severității similare a EP între sexe, femeile cu EP acut au avut în proporție mai mare dimensiuni normale ale ventriculului drept (VD), în timp ce bărbații au prezentat mărirea VD, totodată femeile au înregistrat nivele mai înalte ale NT-proBNP [8]. Nu s-au depistat diferențe bazate pe sex în ceea ce privește localizarea EP, suprasolicitația inimii drepte la tomografia computerizată, funcția VD la ecocardiografia transtoracică sau creșterea troponinei [8]. Analiza parametrilor examenului doppler tisular a arătat valori comparabile ale excursiei sistolice a planului inelului tricuspidian sau strain-ului sistolic de vârf a VD la evaluarea inițială la ambele sexe, totodată, îmbunătățirea acestor parametri a fost mai rapidă la bărbați decât la femei [17].

Deosebiri legate de sex în tratamentul EP

Managementul EP include tratamentul cu anticoagulante (AC) la pacienții stabili hemodinamic, în timp ce trombectomia chirurgicală și tromboliza prin cateter sunt rezervate pacienților cu EP severă sau masivă sau celor care nu pot tolera tromboliza sau AC [1]. În vederea estimării diferențelor bazate pe sex în gestionarea EP, Keller și colab. au realizat un studiu unicentric prospectiv pe 569 de pacienți și au constatat că, în ciuda similitudinii în abordarea diagnostică și severitatea EP, femeile au fost mai des tratate cu tromboliză sistemică (16,4% vs. 9,2%; $p = 0,013$), în timp ce nu au existat diferențe în aplicarea embolectomiei [10]. În plus, s-a constatat că la pacienții cu risc înalt și intermediar-înalt utilizarea terapiei de reperfuzie a redus mai important riscul relativ de evoluție nefavorabilă a bolii la femei ($p < 0,001$) comparativ cu bărbații ($p = 0,036$). Totodată, autorii au pus în evidență rate mai mari de sângerări majore la femei, această complicație dovedindu-se a fi un predictor semnificativ al mortalității de toate cauzele la femei, dar nu și la bărbați [10]. Studiul MAPPET a arătat că tromboliza precoce a redus semnificativ mortalitatea în comparație cu tratamentul cu heparină la bărbații cu EP sub-masiv (2,7% vs. 11% în grupul cu heparină; $p = 0,033$), în timp ce acest efect nu a fost observat la femei, inclusiv și în analiza multivariată [17].

Pribish și colab., în studiul unicentric care a inclus 2000 de pacienți, au stabilit că, în ciuda diferențelor în comorbidități și simptome la prezentare, nevoia

de intubare, utilizare de vasopresoare, filtre de vena cava (VC), ECMO și regimul AC la externare au fost similare la ambele sexe [8]. În mod similar, Barrios D. și colab., analizând datele unui registru din Spania, au găsit rate similare de tratament cu filtre VC și terapie trombolitică în rândul ambelor sexe [5]. Spre deosebire de aceste date, autorii studiului din Tokyo bazat pe registrul cu 1400 de pacienți au stabilit că în pofida incidenței mai înalte de EP sever și masiv la femei (14,6% față de 9,2%; $p = 0,0002$), filtrele VC au fost aplicate statistic semnificativ mai rar (31,9% vs. 37,3%; $p = 0,029$), în timp ce rata de utilizare a trombolizei, tratamentului prin cateter și intervențiilor chirurgicale a fost comparabilă între sexe [9]. Rezultatele studiului EINSTEIN-PE, care a evaluat administrarea rivaroxabanului pentru gestionarea EP nu au evidențiat diferențe de sex în rezoluția cheagurilor la 3 săptămâni după tratament în ciuda discrepanțelor în caracteristica clinică [24]. În studiul care a urmărit 102 pacienți cu EP prin scanări de perfuzie în serie (la momentul diagnosticului, la 7–10 zile, și la 6 luni), sexul feminin s-a dovedit a fi un factor semnificativ de risc pentru o dimensiune mai mare și rezoluție mai lentă a cheagului la intervalul de 7-10 zile. În plus, mărimea cheagului la 7-10 zile a fost singurul predictor important al proporției defectului rezidual la 6 luni de urmărire. [17]. În așa fel, deși nu au fost notate deosebiri semnificative în managementul general al EP, există sugestii că terapia trombolitică și filtrele VC sunt mai puțin utilizate la femei.

Prognosticul EP

Există câteva modele validate, care estimează riscul de mortalitate la pacienții cu EP acut, inclusiv Indicele de Severitate a Emboliei Pulmonare (PESI), PESI simplificat (sPESI) și modelul Societății Europene de Cardiologie (SEC). Factorii clinici, precum hipotensiunea arterială au o valoare mai mare pentru prezicerea mortalității decât constatările radiografice, cum ar fi dimensiunea sau localizarea EP. Embolia pulmonară cu risc ridicat implică instabilitate hemodinamică și hipotensiune arterială cauzată de insuficiența VD acută și se asociază cu un risc de mortalitate de aproape 25% în decurs de 30 de zile. [3]. Ecocardiograma, troponina și NT-proBNP sunt utile pentru a identifica prezența disfuncției VD și pentru a distinge EP cu risc intermediar-înalt și intermediar-scăzut [1].

Instrumentele de stratificare a riscului pot funcționa diferit la bărbați și la femei. În același timp, tahicardia și hipoxia prezic în mod fiabil evoluția nefavorabilă a bolii la ambele sexe. [10]. Deși sexul a fost inclus în scorul PESI elaborat în 2005, în varianta scorului PESI simplificat definitivată în anul 2010 acest indicator a fost omis, dat fiind nu a demonstrat valo-

re predictivă semnificativă pentru mortalitate. Scorul sPESI a fost validat atât intern, cât și extern în cohorte care au inclus predominant femei (55%-60%). Deși sexul nu se regăsește printre factorii scorului sPESI, mai multe studii au sugerat că acesta poate prezice cu mai multă acuratețe rezultatele adverse la femei decât la bărbați, în ciuda faptului că are performanțe bune la ambele sexe. [10, 23]

Studiul efectuat în Toscana a arătat că scorul sPESI are o putere predictivă mai bună pentru riscul de mortalitate timpurie la femei în comparație cu bărbații și un scor sPESI <2 s-a asociat cu un risc de deces semnificativ mai redus [17]. Un alt studiu multicentric a constatat că, deși nu s-au observat diferențe între sexe pentru scorul sPESI, modelul SEC din 2008 a stratificat în categoria de risc intermediar sau înalt un procent mai mare de femei vs bărbați (81,5% vs. 71,5%; $p = 0,0159$) [25]. Keller cu colab. au evidențiat factori prognostici și modele de stratificare a riscului specifice pentru fiecare sex, dar, totodată, au concluzionat că în ciuda diferenței markerilor de prognostic între sexe, evenimentele majore la 30 zile nu a înregistrat deosebiri semnificative în raport cu genderul [10]. În literatură este pusă în discuție necesitatea ajustării după vârstă și sex a valorilor de referință pentru fiecare dintre biomarkerii în vederea creșterii potențialului de predicție al acestora.

Complicații asociate EP

Recurentă emboliei pulmonare și sângerarea majoră se numără printre complicațiile principale ale EP acut. Sexul masculin este asociat cu un risc semnificativ mai mare de EP recurentă comparativ cu sexul feminin [3, 17], în același timp mai multe studii au găsit rate semnificativ mai mari de sângerare majoră la femei în comparație cu bărbații [5, 10, 17]. În plus, Keller și colab. a constatat că sângerarea majoră a fost un predictor semnificativ al mortalității de toate cauzele la femei [10]. Există publicații care au relatat lipsa diferenței bazate pe sex în rata de sângerare majoră [8, 17].

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică (HTPCTE) este o complicație datorată multiplelor embolii pulmonare cronice care conduc în cele din urmă la presiuni crescute în patul vascular pulmonar și asocierea insuficienței cardiace de ventricul drept [26]. Analizând datele din Registrul european HTPCTE Barco și colab. au constatat că sexul feminin s-a asociat cu o supraviețuire mai mare pe termen lung, deși mortalitatea pe termen scurt a fost similară la ambele sexe [26]. Au fost evidențiate diferențe semnificative între sexe în evaluarea prognosticului pacienților în baza parametrilor hemodinamici. [26] Un grup de autori a investigat utilizarea testului de

efort cardiopulmonar (TECP), considerat a fi surogat non-invaziv pentru cateterismul cordului drept, în vederea evaluării severității bolii și au stabilit deosebiri legate de sex în corelația dintre parametrii TECP care reflectă eficiența schimbului de gaze și rezistența vasculară pulmonară, concluzionând că aceste măsurători ar putea optimiza estimarea personalizată a prognosticului în HTPCTE [27].

Mortalitatea în EP

Mai multe studii care au evaluat mortalitatea pe termen scurt la pacienții cu EP nu au găsit diferențe în funcție de sex cu privire la decesul în spital și la 30 de zile după stabilirea diagnosticului, în ciuda particularităților legate de gender în prezicerea prognosticului cu modelele de stratificare a riscului [5, 8, 10, 17]. În studiul, care a inclus aproximativ 2000 de pacienți cu EP acut, dintre care jumătate au fost femei, Pribish cu coaut. nu a găsit deosebiri atribuite sexului în mortalitatea intra- spitalicească, în pofida unor diferențe de sex observate în prezentare și profilul de comorbidități [8]. Totodată, studiul japonez bazat pe registru a raportat o rată de mortalitate la 30 zile după EP mai înaltă la femei comparativ cu bărbații (5,0% vs. 2,8% $p = 0,043$), care ar putea fi datorată unui număr semnificativ mai mare de EP masiv ($p = 0,0002$) și proporție mai mică de utilizare a filtrelor VC la femei ($p = 0,029$) în populația analizată [9]. În studiul realizat de Barrios D. sexul feminin s-a dovedit a fi un predictor independent de mortalitate legată de EP (OR ajustat 1,85; IC 95%: 1,02–3,33; $p = 0,04$) și mortalitate de toate cauzele (OR ajustat 1,56; IC 95%: 1,07–2,28; $p = 0,02$) în subplotul de pacienți stabili hemodinamic, totodată atunci când s-a analizat întreaga populație de pacienți cu EP incluși studiu nu au existat diferențe între sexe cu privire la mortalitate [5].

Studiile arată o mortalitate crescută pe termen lung (mediana de urmărire cuprinsă între 15 și 21 de luni) la pacienții care au suferit EP comparativ cu cei care nu au suportat acest eveniment [1, 17]. Totodată, datele literaturii cu privire la mortalitatea pe termen lung în raport cu sexul sunt limitate și controversate. Mai mulți autori au relatat rate de supraviețuire mai scăzute la bărbați comparativ cu femeile, deși la ambele sexe, supraviețuirea s-a redus cu înaintarea în vârstă [10, 17, 18].

Embolismul pulmonar în sarcină

S-a constatat că tromboembolismul venos este de zece ori mai frecvent la populația însărcinată în comparație cu femeile care nu sunt însărcinate, cu o incidență estimată la 1 din 1000, riscul de EP fiind cel mai mare în perioada imediat postpartum [1, 28]. În același timp, în studiul realizat de Sun S. pe 1400

femei, EP a fost mai frecvent întâlnit la femeile postpartum și la cele care nu erau însărcinate, comparativ cu femeile însărcinate [29]. Există date care indică că probabilitatea de dezvoltare a EP a fost de șapte ori mai mare la femeile însărcinate cu preeclampsie comparativ cu femeile care nu sunt gravide, riscul fiind mai mare în perioada târzie a sarcinii, la naștere și în puerperiu. Este remarcat de asemenea, că nașterile multiple și nașterile prin cezariană au fost asociate cu o creștere mai mare a riscului de EP în sarcină. [17].

Datorită efectelor adverse ale radiației asociate TC a toracelui în sarcină, inclusiv riscul crescut de cancer de sân chiar și în perioada postpartum [1], se impune utilizarea mai largă a valorilor screening de limită a D-dimerilor specifice populației în cauză. Având în vedere tendința de creștere a D-dimerilor în sarcină, Zhang și colab. au stabilit, că prin utilizarea valorii limită a D-dimerilor de 800 ng/mL, sensibilitatea detectării EP a fost de 100% în comparație cu valoarea limită de 1000 ng/mL care a înregistrat o sensibilitate de 96,6%, urmare fiind creșterea numărului persoanelor la care s-a exclus EP suspectat de la 9,6 la 18,4% [30]. Autorii au remarcat, de asemenea, un risc semnificativ mai mare de EP la femeile cu trombofilie cunoscută [30].

După stratificarea riscului cu testul D-dimeri, utilizarea imagistii nucleare prin V/Q SPECT s-a dovedit a avea o valoare predictiv negativă ridicată și totodată se asociază cu o expunere semnificativ mai scăzută la radiații a pacientei și a fătului ei. [1, 17]. Tehnologia modernă de angiografie pulmonară prin CT expune pacienții la radiații de 3–4 mGy, ceea ce provoacă doar o creștere a riscului de cancer pe parcursul vieții cu un factor de 1,0003–1,0007 [1, 17]. În acest context, ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2019 validează utilizarea V/Q SPECT sau TCPA la femeile cu risc ridicat pentru EP și cu D-dimeri pozitivi [1]. Posibilitatea utilizării în siguranță a TCPA pentru stabilirea diagnosticului chiar și la femeile însărcinate este binevenită, având în vedere datele studiului clinic recent publicat de Goodacre și colab. care a arătat că selectarea femeilor însărcinate și postpartum cu suspjecție de EP pentru imagistica diagnostică utilizând caracteristicile clinice, instrumentele validate de predicție, cum ar fi criteriile Wells, Scorul Geneva simplificat și biomarkeri, este dificilă [17].

De asemenea, este important să fie evidențiați posibili factori preoperatori de risc pentru EP postpartum la femeile supuse intervenției prin cezariană. Datele literaturii indică că boala cardiacă cronică, lupusul eritematos sistemic, hemoragia postpartum, transfuzia de sânge postpartum și infecția postpartum s-au asocia cu EP în următoarele 40 de zile după operație cezariană [90].

Concluzii

Datele literaturii consemnează unele particularități cu privire la factorii de risc și predipozanți, simptomele de prezentare, tabloul clinic și imagistic, eficiența instrumentelor diagnostice validate și a celor de stratificare a riscului la femeile cu EP, care necesită a fi considerate în abordarea acestei categorii de pacienți. Sunt necesare mai multe cercetări la acest subiect pentru îmbunătățirea abordării diagnostice și terapeutice bazate pe diferențe de sex.

Bibliografie

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society: The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 2020; 41:543–603
2. Willich SN, Chuang LH, van Hout B, et al. *Pulmonary embolism in Europe - Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work*. *Thrombosis Research* 2018;170:181-191
3. Jarman AF, Mumma BE, Singh KS, et al. *Crucial Considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients*. *JACEP Open*. 2021;2:e12378
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. *Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality*. *Thromb Haemost*, 2007;98:756-64.
5. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, et al. *Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism*. *PLoS ONE* 2017; 12: e0187648.
6. Bakebe A, Kashongwe I, Mulenga C, et al. *Pulmonary embolism: Epidemiological data and diagnosis in Kinshasa hospitals*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2017; 21: 875–879
7. Verso M, Agnelli G, Ageno W, et al. *Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: The MASTER registry*. *Thromb. Res*. 2012; 130: 369–373.
8. Pribish A.M., Beye, S.E, Krawisz A.K., et al.. *Sex differences in presentation, management, and outcomes among patients hospitalized with acute pulmonary embolism*. *Vasc. Med*. 2020; 25: 541–548.
9. Tanabe Y, Yamamoto T, Murata T, et al. *Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism*. *Am. J. Cardiol*. 2018; 122:1079–1084.
10. Keller K, Rappold L, Gerhold-Ay A, et al. *Sex-specific differences in pulmonary embolism*. *Thromb. Res*. 2019; 178:173–181
11. Choi W.I., Jo J.Y., Kwon Y.S, et al. *Incidence of pulmonary embolism among hospitalized patients*. *Thromb. Res*. 2012; 129: 523–525.
12. Kitamukai O., Sakuma M.; Takahashi T., et al. *Incidence and characteristics of pulmonary thromboembolism in Japan 2000*. *Intern. Med*. 2003; 42:1090–1094
13. Tagalakis V., Kondal D., Ji Y., et al. *Men had a higher risk of recurrent venous thromboembolism than women: A large population study*. *Gend. Med*. 2012; 9:33–43.
14. van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, et al. *The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study*. *BMJ* 2009;339:b2921
15. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. *Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review*. *Contraception* 2016;94:678-700
16. de-Miguel-Diez J., López-de-Andrés A., Hernandez-Barrera, V., et al. *The significance of heart failure in hospitalised patients with pulmonary embolism. A gender-specific analysis*. *Int. J. Clin. Pract*. 2021; 75: e14558
17. Thachil R., Nagraj S., Kharawala A.; et al. *Pulmonary Embolism in Women: A Systematic Review of the Current Literature*. *J.Cardiovasc. Dev. Dis*. 2022; 9: 234-250.
18. McHugh K.B., Visani L.; DeRosa M., et al. *Gender comparisons in pulmonary embolism (results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry [ICOPER])*. *Am. J. Cardiol*. 2002;89:616–619
19. Ebadi H., Le Gal G., Carrier A. et al. *Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men*. *J. Thromb. Haemost*. 2010; 8: 693–698
20. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R., et al.. *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354:2317–2327.
21. Chen Y.A, Gra B.G., Bandiera G., et al. *Variation in the utilization and positivity rates of CT pulmonary angiography among emergency physicians at a tertiary academic emergency department*. *Emerg. Radiol*. 2015; 2: 221–229.
22. Aggarwal T., Eskandari,A.; Priya G, et al. *Pulmonary embolism rule out: Positivity and factors affecting the yield of CT angiography*. *Postgrad. Med. J*. 2020; 96:594–599.
23. Masotti L, Panigada G, Landini G, et al. *Simplified PESI score and sex difference in prognosis of acute pulmonary embolism: a brief report from a real life study*. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:606-612
24. Wieggers H., van Es J., Pap A.F., et al. *Sex-specific differences in clot resolution 3 weeks after acute pulmonary embolism managed with anticoagulants-A substudy of the EINSTEIN-PE study*. *J. Thromb. Haemost*. 2021; 19:1759–1763.
25. Panigada G., Masotti L.; Rosi C., et al. *Thromboembolic burden, prognostic assessment and outcomes of females compared to males in acute pulmonary embolism*. *Acta Clin. Belg*. 2016; 71:142–148.
26. Barco S., Klok F.A., Konstantinide, S.V., et al. *Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry*. *J. Thromb. Haemost*. 2020; 18:151–161.

27. Chen T.X., Pudasaini B., Guo J, et al. *Sex-specific cardiopulmonary exercise testing indices to estimate the severity of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2018; 13: 385–397.
28. Simcox, L.E., Ormesher L., Tower C., Greer, I.A. *Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: Diagnosis and management*. *Breathe* 2015; 11:282–289.
29. Sun S., Diaconescu M., Zhe T, et al. *Outcomes of Multidetector Computed Tomography Pulmonary Angiography in Pregnant and Postpartum Women With Suspected Pulmonary Embolism*. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2021; 72:512–518.
30. Zhang L., Chen Y., Liu, et al. *Predictive value of D-dimer and analysis of risk factors in pregnant women with suspected pulmonary embolism after cesarean section*. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21:391
31. Wang HC., Tsai PS, Li KY., et al. *Perioperative risk factors for postpartum pulmonary embolism in Taiwanese Cesarean section women*. *Asian J. Anesthesiol.* 2017; 55:35–40.