

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/03/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

JOÃO MARCOS CAMPESATO

Avaliação da função pulmonar e qualidade de vida em tromboembolia pulmonar após o término da terapia anticoagulante

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Adjunto Hugo Hyung Bok Yoo

Botucatu

2019

JOÃO MARCOS CAMPESATO

Avaliação da função pulmonar e qualidade de vida em tromboembolia pulmonar após o término da terapia anticoagulante

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Adjunto Hugo Hyung Bok Yoo

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Campeato, João Marcos.

Avaliação da função pulmonar e qualidade de vida em tromboembolia pulmonar após o término da terapia anticoagulante / João Marcos Campeato. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Hugo Hyung Bok Yoo

Capes: 40800008

1. Embolia pulmonar. 2. Qualidade de vida. 3. Testes funcionais dos pulmões. 4. Perfusão.

Palavras-chave: defeito perfusional residual; função pulmonar; qualidade de vida; tromboembolia pulmonar.

JOÃO MARCOS CAMPESATO

Avaliação da função pulmonar e qualidade de vida em tromboembolia pulmonar após o término da terapia anticoagulante

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Botucatu, 01 de março de 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Marjory Fernanda Bussoni Leite

Seção técnica de Reabilitação / Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Prof. Dr. Gabriel Negretti Guirado

Seção técnica de Reabilitação / Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Prof. Adjunto Hugo Hyung Bok Yoo

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Faculdade de Medicina de Botucatu

Dedico essa dissertação aos meus pais, Selma e João Carlos e a minha esposa Fabiana pela capacidade de acreditar, investir em mim e não medirem esforços para que eu chegasse até essa etapa de minha vida. E também a minha filha (princesa) Alice, que chegou no meio dessa jornada para dar um sentido especial a minha vida. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que iluminou o meu caminho, pois sem Ele eu não teria forças para caminhar por esta longa estrada.

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar dessa pesquisa.

À minha esposa Fabiana, pela paciência e companheirismo em todo o momento, e por não ter me deixado desistir dessa caminhada nos momentos de dificuldade. Saiba que foi essencial para mim.

À minha cunhada Flavia, que nos momentos de apuros sempre esteve disposta a me ajudar e compartilhar do seu conhecimento.

Aos meus familiares e amigos pelo incentivo e apoio.

Aos colegas fisioterapeutas Moisés, Robson e Amanda, pois sem sua ajuda não estaria aqui hoje finalizando este trabalho.

Às funcionárias da função pulmonar por toda atenção.

Aos funcionários da pós-graduação pela paciência e dedicação em todos os momentos.

Finalizando, um agradecimento especial ao meu orientador Prof. Dr. Hugo Hyung Bok Yoo pela oportunidade, orientação e paciência nos momentos difíceis durante a elaboração dessa dissertação, que contribuíram muito para meu crescimento profissional e pessoal.

“A fé e o pensamento caminham juntos; e é impossível crer sem pensar.”

John Stott

SUMÁRIO

RESUMO	12
ABSTRACT	13
1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivos primários:	18
2.2 Objetivos secundários:	18
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	18
3.1 Descrição e local de estudo:	19
3.2 Critérios de inclusão e exclusão:.....	19
3.3 Casuística	19
3.4 Métodos	20
3.4.1 Avaliação Clínica.....	20
3.4.2 Cintilografia de perfusão pulmonar	20
3.4.3 Espirometria pré e pós broncodilatador	22
3.4.4 Teste de caminhada de seis minutos	22
3.4.5 Questionário de Qualidade de Vida SF-36	23
3.4.6 Classe Funcional	24
3.4.7 Análise estatística.....	25
4 RESULTADOS.....	25
4.1 Características gerais dos pacientes	25
4.2 Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)	26
4.3 Espirometria pré e pós broncodilatador	27
4.4 Avaliação da qualidade de vida e classificação funcional	27
5 DISCUSSÃO	29
5.1 Limitações do estudo:	33
6 CONCLUSÃO.....	33
7 REFERENCIAS	34
8 ANEXOS.....	38
8.1 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	38
8.2 Ficha de avaliação	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS: *American Thoracic Society*

BPM: Batimento por minuto

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

CF: Classe funcional

CVF: Capacidade Vital Forçada

DPR: Defeito perfusional residual

FC: Frequência cardíaca

FR: Frequência respiratória

HAP: Hipertensão arterial pulmonar

HPTEC: Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

IPM: incursões por minuto

LM: Lobo médio

LSD: lobo superior direito

LSE: Lobo superior esquerdo

LID: Lobo inferior direito

LIE: Lobo inferior esquerdo

NYHA: *New York Heart Association*

OMS: Organização mundial da Saúde

PA: Pressão arterial

PADias: Pressão arterial diastólica

PASis: Pressão arterial sistólica

PFS: Fluxo sanguíneo pulmonar

PLE: Perfusão de lobo estimado

SF-36: *Short-Form Health Survey 36*

SpO2: Oximetria de pulso

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TC6M: Teste de caminhada de seis minutos

TEP: Tromboembolia pulmonar

TEV: Tromboembolia venosa

TVP: Trombose venosa profunda

VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

RESUMO

A tromboembolia pulmonar (TEP) é uma doença caracterizada pelo bloqueio da circulação pulmonar por êmbolos, que se desloca atravessando as câmaras direitas do coração e obstruindo a artéria pulmonar e/ou um de seus ramos. As alterações vasculares e seu impacto nos sintomas são bem estudadas, porém, a persistência de defeito perfusional residual (DPR), mesmo após a terapia estabelecida, pode gerar disfunções cardiovasculares e pulmonares. Em decorrência dessas complicações, os pacientes podem apresentar sintomas que alterem as atividades da vida diária. Por ser pouco explorada, hipotetizamos que, pacientes que apresentem algum grau de obstrução vascular pulmonar persistente decorrente de TEP manifestem clinicamente com piora da função pulmonar e da qualidade de vida. **Objetivos:** Avaliar a função pulmonar, a qualidade de vida, a capacidade de exercício e a classificação funcional dos pacientes que já finalizaram o tratamento com anticoagulante. **Métodos:** Foram avaliados 48 pacientes, com diagnóstico confirmado de TEP e que já tinham terminado o tratamento com anticoagulante. Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica, espirometria pré e pós broncodilatador, teste de caminhada de seis minutos (TC6M), questionário de qualidade de vida (SF-36) e classificação funcional (NYHA). Após a verificação dos resultados da cintilografia de perfusão pulmonar, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença (n=27) ou ausência (n=21) de DPR. **Resultados:** Os pacientes avaliados tinham idade média de $45 \pm 12,4$ anos, sendo 34 (70%) do sexo feminino. Em comparação aos grupos com e sem DPR, as comorbidades hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus foram significativamente mais presentes no grupo com DPR. A espirometria não mostrou valores significantes entre os grupos. O grupo sem DPR caminhou distância significativamente maior em comparação ao grupo com DPR. Quatro dos oito domínios do *Short-Form Health Survey* (SF-36) mostraram um comprometimento significativamente maior nos pacientes com DPR. Em adição, o grupo com DPR foi mais presente na classe funcional III-IV. **Conclusão:** Os pacientes com DPR não apresentam piora da função pulmonar em relação aos sem DPR, porém, apresentam baixa capacidade de exercício, e são mais sintomáticos em comparação aos pacientes sem DPR.

Palavras-chave: tromboembolia pulmonar, defeito perfusional residual, função pulmonar, qualidade de vida.

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a disease characterized by blockage of the pulmonary circulation by emboli, which travels through the right chambers of the heart and obstructs the pulmonary artery and / or one of its branches. Vascular changes, and their impact on symptoms are well studied, however, the persistence of residual perfusion defect (RPD), even after established therapy can lead to cardiovascular and pulmonary dysfunctions. As result of these complications, patients may experience symptoms that alter the activities of daily life. Since it is not well explained, we hypothesised that, patients presenting with some degree of persistent pulmonary vascular obstruction due to PTE manifest clinically with worsening pulmonary function and quality of life. **Objectives:** To assess lung function, quality of life, exercise capacity and functional classification of patients who have already completed anticoagulant treatment. **Methods:** We evaluated 48 patients, with confirmed diagnosis of PTE and who had already finished anticoagulant treatment. All patients underwent clinical evaluation, pre- and post bronchodilator spirometry, six-minute walk test (6MWT), quality of life questionnaire (SF-36) and functional classification (NYHA). After the results of the pulmonary perfusion scintigraphy, the patients were divided into two groups according to the presence (n = 27) or absence (n = 21) of RPD. **Results:** The patients evaluated had a mean age of 45 ± 12.4 years, of which 34 (70%) were female. Compared with the groups with and without RPD, the presence of comorbidities such as systemic arterial hypertension and diabetes mellitus was significantly more present in the RPD group. Spirometry did not show significant values between the groups. The group without RPD walked a significantly longer distance compared to the group with RPD. Four of the eight domains of the Short-Form Health Survey (SF-36) were significantly more compromised in DPR patients. In addition, the RPD group was more present in functional class III-IV. **Conclusion:** That patients with RPD do not present worsening of pulmonary function in relation to those without RPD, but they have a low exercise capacity and they are more symptomatic in comparison to patients without RPD.

Keywords: pulmonary thromboembolism, residual perfusion defect, pulmonary function, quality of life.

1 INTRODUÇÃO

Tromboembolia venosa (TEV) é condição cardiovascular que se manifesta como duas formas clínicas diferentes: trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolia pulmonar (TEP). A TVP tem como origem principalmente os membros inferiores, mas pode ocorrer nos membros superiores, nos seios cerebrais e nas vísceras. A TVP proximal que envolve veias poplítea, femoral e ilíaca, pode comumente causar a TEP e com frequência, produz a síndrome pós-trombótica¹. A TEP é resultado da oclusão da circulação pulmonar por êmbolos, formado no sistema venoso profundo, que se desloca, atravessando as câmaras direitas do coração, obstrui a artéria pulmonar e/ou um de seus ramos.^{2,3}

Considerada uma doença comum e com elevado índice de mortalidade, a TEV gera altos custos hospitalares. No ocidente, sua incidência na população geral é estimada em 5/10.000 indivíduos, com mortalidade quatro vezes maior quando o tratamento não é instituído.^{4,5} Em países industrializados a incidência de TEV é de 1-2 casos por 1000 indivíduos/ano.⁵

A TEP é classificada como doença vascular pulmonar aguda em que nos EUA são diagnosticados aproximadamente 300.000 indivíduos anualmente. Em alguns casos, o diagnóstico é feito apenas na necropsia.⁶ No Brasil, em um período de 21 anos, foram registradas aproximadamente 93.000 mortes por TEP.⁷

Sua fisiopatologia e os fatores de risco estão diretamente relacionados a TVP, pois 79% dos pacientes com TEP evidenciaram TVP em membros inferiores e 50% dos pacientes com TVP apresentaram TEP.⁸

O diagnóstico de TEP é realizado a partir de uma suspeita clínica, que se baseia no quadro clínico do indivíduo e na presença de fatores de risco.⁹

Os fatores de risco para TEP são: fraturas, confinamento no leito, imobilidade por tempo prolongado, cirurgia, obesidade e gravidez que são fatores transitórios e/ou reversíveis, câncer e trombofilias que são persistentes e/ou irreversíveis. Além disso, TEP pode ser classificada como provocada (quando é causada por um fator de risco conhecido) ou não provocada (idiopática ou causa desconhecida).¹⁰

Diferentes efeitos fisiopatológicos ocorrem na TEP: alteração gasosa prejudicada causada pelo aumento do espaço morto alveolar decorrente da obstrução vascular pulmonar e desequilíbrio entre ventilação/perfusão, hipoxemia e aumento da resistência das vias aéreas resultante da broncoconstrição.¹¹

É conceito que a TEP pode ocorrer de forma silenciosa, com sinais e sintomas inespecíficos. Entretanto, com frequência, a manifestação clínica é caracterizada pela presença de dispneia, dor torácica e síncope, podendo se apresentar de forma isolada ou associada. Os sintomas de dispneia e dor torácica podem ocorrer subitamente e evoluírem ao longo de dias, já a ocorrência de síncope é rara e está associada a quadros mais graves, podendo também, estar associados à hipotensão ou parada respiratória.^{12,13,14}

Pacientes com primeiro episódio de TEV estão sujeitos à recorrência. O risco de recorrência é mais elevado nos primeiros seis a 12 meses após o diagnóstico.¹ Sendo que, a taxa de recorrência é cerca de 25% e 30% aos cinco e 10 anos respectivamente. TVP recorrente está associada à síndrome pós-trombótica e TEP recorrente é fatal em 4-9% dos casos. TEP recorrente também predispõe à hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC).¹⁵ Assim, o tratamento anticoagulante tem como objetivos inibir a extensão do trombo e prevenir as recorrências precoce e tardia, porém, a duração ideal de trombopprofilaxia secundária para TEV é ainda desconhecida.

O risco de recorrência é mínimo em vigência de anticoagulação oral, mas aumenta à medida que o tratamento é interrompido. Por outro lado, a anticoagulação prolongada para reduzir a recorrência tem contribuído para aumento dos episódios de sangramento, por vezes fatais.¹⁵

Mesmo após a anticoagulação prolongada, aproximadamente 15-50% dos pacientes com episódio agudo de tromboembolia pulmonar podem apresentar defeito perfusional residual (DPR).^{8,10,11} Os trombos residuais persistentes também são comumente encontrados na TVP após tratamento anticoagulante e são considerados como potenciais fatores de risco para recorrência de TEV.¹²

Sanchez e cols¹⁶ mostraram que cerca de 30% dos pacientes com TEP sintomática apresentaram DPR na cintilografia pulmonar mesmo após seis meses de tratamento anticoagulante. Os defeitos perfusionais foram associados à limitação funcional e elevação da pressão arterial pulmonar. Num estudo prospectivo foi observado que, em um período de dois anos de evolução, 4% dos pacientes com TEP sintomática podem desenvolver HPTEC.¹⁵

A persistência de DPR pode gerar disfunções cardiovasculares e pulmonares em decorrência dessas complicações. Os pacientes podem apresentar comprometimento na capacidade funcional e possivelmente pior qualidade de vida.

6 CONCLUSÃO

Pacientes com defeito perfusional residual após o tratamento com terapia anticoagulante não apresentam redução na função pulmonar, porém, revelaram scores menores em quatro domínios (capacidade funcional, limitação dos aspectos físicos, dor e aspectos sociais) do SF-36, redução na capacidade de exercício e apresentaram mais sintomas de acordo com a classe funcional em comparação aos pacientes sem defeito perfusional residual.

7 REFERENCIAS

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
2. Freitas P, Santos AR, Ferreira AM, Oliveira A, Gonçalves M, Corte-Real A, et al. Derivation and external validation of the SHIELD score for predicting outcome in normotensive pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2018 Dec; pii:S0167-5273(18)33584-8.
3. Caramelli B, Gottschall CAM, Blacher C, Casagrande EL, Lucio EA, Manente E et al. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arq. Bras. Cardiol* 2004;83,suppl.1:1-8.
4. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 114:1262-4.
5. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171(9):831-7.
6. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82:203-5.
7. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL. Mortalidade por embolia pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: disparidades regionais e por gênero. *Arq Bras Cardiol* 2016 Jan;106(1):4-12.
8. Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271:223-25.
9. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974-9.
10. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous Thromboembolism. Risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:298-310.
11. Goldhaber S. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363: 1295– 1305.
12. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al. Accuracy of clinical assessment in diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159:874-71.
13. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358:1037-52.
14. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin D, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of

- the European Society of Cardiology (ESC), 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *Eur Heart J* 2014;35:3033–3069, 3069a-3069k.
15. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
 16. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Trinquart L, Collignon MA et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8:1248–55.
 17. Fumagalli E, Ribeiro MAO, Ferreira MS, Santos CIS. *Utilização do teste de caminhada de 6 minutos no manejo da hipertensão pulmonar.* *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1):10-13.
 18. Enright PL. The six minute walk test. *Respir Care* 2004; 48(8):783-5.
 19. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 173:110-7.
 20. Ware JE. SF-36 Health Survey Update. *Spine* 2000;25:3130-3139.
 21. Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, et al. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J* 2009 Oct;158(4 Suppl):S24-30.
 22. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118:622–9.
 23. Fayers PMD. Quality of life. Assessment, analysis and interpretation. Chichester: John Wiley; 2000.
 24. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução paralingua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil – SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39(3):143-50.
 25. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, Alonso González R, Cisne L, Uebing A et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018 Jan 1;4(1):51-58.
 26. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. Boston: Little, Brown and Co; 1964.
 27. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension *Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
 28. Gaine SP, Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-35.
 29. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência de função pulmonar para espirometria forçada em brasileiro adultos de raça branca. *J Bras Pneumol* 2007;33(4):397-406.

30. Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002;28(Supl 3):1-238.
31. Meyer G, Collignon MA, Guinet F, Jeffrey AA, Barritault L, Sors H. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1990;17:315-9.
32. American Thoracic Society Statement Standardization of spirometry – Update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1285-98.
33. Pereira C, Barreto S, Simões J, Pereira F, Gerstler J, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumol* 1992;18:10-22.
34. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1111-7.
35. Enright PL, Sherrill LD. Reference equations for the six-minute walk in health adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
36. Kaczyńska A, Kostrubiec M, Pacho R, Kunikowska J, Pruszczyk P. Elevated Ddimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;122(1):21-5.
37. Den Exter PL, van Es J, Kroft LJM, Erkens PM, Douma RA, Mos IC et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2015;114:26-34.
38. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2011;6: 521-8.
39. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8:1248–55.
40. Lami D, Cellai AP, Antonucci E, Fiorillo C, Becatti M, Grifoni E et al. Residual perfusion defects in patients with pulmonary embolism are related to impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Res* 2014; 134:737–741.
41. Pesavento R, Filippi L, Palla A, Visona A, Bova C, Marzolo M et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017; 49:1-10.
42. Ganderton L, Jenkins S, Gain K, Fowler R, Winship P, Lunt D et al. Short term effects of exercise training on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension: protocol for a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2011; 11:25.
43. Kabitz JH, Schwoerer A, Bremer HC, Sonntag F, Waltersbacher S, Walker D et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clin Sci* 2008; 114:165-71.

44. Kahn SR, Akabei A, Granton JT, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA et al. Quality of Life, Dyspnea, and Functional Exercise Capacity Following a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Cohort Study. *Am J Med* 2017 Aug;130(8):990.e9-990.e21.
45. Danielsbacka JS, Olsén MF, Hansson PO, Mannerkorpi K. Lung function, functional capacity, and respiratory symptoms at discharge from hospital in patients with acute pulmonary embolism: A cross-sectional study. *Physiother Theory Pract* 2018 Mar; 34(3):194-201.
46. Yan WW, Wang LM, Che L, Song HM, Jiang JF, Xu JH et al. Quantitative evaluation of cardiopulmonary functional reserve in pulmonary embolism patients after treatment. *Chin Med J (Engl)* 2012 Feb;125(3):465-9.
47. Chow V, Ng AC, Seccombe L, Chung T, Thomas L, Celermanjer DS et al. Impaired 6-min walk test, heart rate recovery and cardiac function post pulmonary embolism in long-term survivors. *Respir Med* 2014 Oct;108(10):1556-65.
48. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Bras Pneumol* 2011;37:110-7.
49. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015 Aug;1-58.
50. Klok FA, Cohn DM, Middeldorp S, Scharloo M, Buller HR, van Kralingen KW et al. Quality of life after pulmonary embolism: validation of the PEmb-QoI Questionnaire. *J Thromb Haemost* 2010;8:523-32.