

Estreptoquinase no Tromboembolismo Pulmonar Grave

Antonio Claudio do Amaral Baruzi, Renato G. Terzi, Francisco Kerr Saraiva, Maurício Goldbaum, Octávio Rizi Coelho, Eduardo Nogueira
Campinas, SP

Quatro pacientes, 3 homens, com idade entre 38 e 72 (média de 53±14) anos, portadores de tromboembolismo pulmonar (TEP) grave, confirmado através da arteriografia pulmonar, foram submetidos a terapêutica trombolítica com estreptoquinase (SK). Após arteriografia, foi posicionado o cateter de Swan-Ganz para estudo hemodinâmico seriado, utilizando-se a via distal para a infusão contínua da SK no tronco da artéria pulmonar.

A dose consistiu de 250.000UI administrada rapidamente e seguida de 100.000UI/h durante 24 a 72h. O tempo entre o início dos sintomas e o uso do trombolítico variou de 2h a 5 dias.

A SK determinou queda importante da pressão do átrio direito, da pressão pulmonar média, da resistência vascular pulmonar e aumento do volume sistólico e do débito cardíaco. A arteriografia pulmonar demonstrou lise total do trombo em dois casos e parcial em um. Ocorreu um óbito relacionado ao TEP devido ao insucesso na reperfusão provavelmente pelo retardo da infusão da SK.

Houve necessidade de reinfusão da SK em um caso dada a recorrência do TEP, com sucesso. Não foi observado sangramento significativo apesar da monitorização invasiva.

Streptokinase in Severe Pulmonary Embolism

Severe pulmonary embolism (PE) was treated with streptokinase in four patients, three men and one woman, age 38 to 72 (mean=53±14) years.

Before the thrombolytic therapy, all patients had pulmonary angiogram and hemodynamic parameters analyzed. The drug was infused through the distal lumen of the Swan-Ganz catheter at the pulmonary artery trunk.

The initial dosage was 250.000 units "in bolus" and 100.000 units in 24 to 72 hours. The time interval between the symptoms and treatment had ranged from 2 hours to 5 days.

The results are analyzed as follow: reduction on right atrial pressure, mean pulmonary pressure, pulmonary vascular resistance, an increase in the stroke volume and cardiac output.

In two cases we observed total lysis, in one partial lysis and one patient died from severe form of PE and late infusion of SK. Reinfusion of the drug was necessary in one patient that had PE recurrence with reliable final result.

Finally, no one had severe bleeding despite the use of the intrapulmonary catheter.

Arq Bras Cardiol, volume 61, n° 5, 287-293,1993

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é responsável por aproximadamente 50.000 óbitos/ano nos Estados Unidos da América, cuja incidência anual é de 300.000 casos. A mortalidade na 1ª hora é de 12% e atinge 30% naqueles onde o diagnóstico não é realizado. Com o uso de adequada heparinização sistêmica, a mortalidade diminuiu para 8%, porém, com recorrência ainda de 18 a 23% dos casos¹.

As repercussões hemodinâmicas da súbita oclusão do leito arterial pulmonar dependerão da extensão da área vascular ocluída, da capacidade do ventrículo direito (VD) em veneer a elevação da pós-carga e da

intensidade da vasoconstrição e da broncoconstrição pulmonar mediados pela liberação da serotonina e do tromboxane A₂ pelas plaquetas².

O tratamento convencional do TEP baseia-se na heparinização sistêmica seguido de anticoagulação oral por vários meses. Isso objetiva impedir a propagação do trombo e o risco de recorrência de embolização, enquanto se aguarda que os mecanismos fibrinolíticos endógenos litem adequadamente os trombos, permitindo assim a recanalização vascular³.

Apesar da heparina endovenosa diminuir a mortalidade, não é possível prever quais pacientes terão evolução satisfatória durante a fase hospitalar bem como aqueles que poderão desenvolver hipertensão pulmonar crônica, agravando o prognóstico⁴.

O uso de trombolíticos no TEP vem despertando interesse crescente na literatura médica. Ao promover a dissolução ativa do trombo, restabelece precocemente a

Hospital das Clínicas - UNICAMP
Correspondência: Antonio Claudio A Baruzi
Cidade Universitária Zeferino Vaz - CEP 13100 - Campinas, SP
Recebido para publicação em 29/6/93
Aceito em 20/9/93

circulação pulmonar com conseqüente queda da hipertensão pulmonar. Além disso, com a redução do volume do trombo, a liberação de mediadores plaquetários também se torna menos intenso. A associação desses fatores favorecem um melhor desempenho do VD podendo até reverter o choque cardiogênico⁵.

Neste trabalho relatamos quatro casos de TEP grave onde foi utilizada a estreptoquinase (SK), segundo protocolo aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América⁶. O diagnóstico foi feito através da arteriografia pulmonar por punção percutânea da veia femoral direita, seguido de monitorização hemodinâmica invasiva com o uso do cateter de Swan-Ganz (Edwards, Irvine, Calif). Utilizou-se a via distal deste cateter para a infusão contínua da SK no tronco da artéria pulmonar. Realizou-se avaliação hemodinâmica seriada e arteriografia pulmonar de controle após o término da infusão do trombolítico.

A dose de SK foi de 250.000UI rapidamente infundida e seguida de 100.000UI por hora durante 24 a 72h, conforme a evolução hemodinâmica, seguida de heparinização sistêmica. O tempo da tromboplastina parcial ativada foi mantido entre 2 a 2 1/2 vezes o controle.

Relato de Casos

A evolução clínica e hemodinâmica pré e pós-infusão do trombolítico estão nas tabelas I e II, respectivamente.

Caso 1 - Mulher de 55 anos submetida à hemicolecotomia direita por neoplasia do cólon, apresentou no 4º dia de pós-operatório episódio súbito de dispnéia, hipo-

xemia grave e choque cardiogênico. Foi necessário o uso de ventilação mecânica com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 70%, obtendo-se uma PaO₂ de 70mmHg. A associação de drogas inotrópicas como a dopamina (10m/kg/min) e a dobutamina (10m/kg/min) promoveu discreta elevação da pressão arterial média (PAM) de 40mmHg para 50mmHg.

A arteriografia pulmonar demonstrou extensa área de hipoperfusão nos lobos pulmonares superior e inferior direito e inferior esquerdo (fig. 1). Após a 3ª hora da infusão da SK houve queda significativa da pressão pulmonar média (PPM) de 33mmHg para 20mmHg e no término da infusão para 13mmHg concomitante à redução do suporte inotrópico.

Após 24h apresentou novo episódio de dispnéia com elevação da PPM para 28mmHg, constatando-se perda de perfusão do lobo superior esquerdo e melhora da perfusão dos lobos anteriormente comprometidos na arteriografia pulmonar de controle.(fig. 2). Devido à gravidade da hipertensão pulmonar repetiu-se a infusão da SK na dose e tempo acima indicado, com queda da PPM para 18mmHg.

Dada a recorrência do TEP, posicionou-se o filtro de Greenfield na veia cava inferior, abaixo das veias renais, não se observando sangramento significativo durante o procedimento. Teve alta hospitalar no 18º dia. com anticoagulante oral.

Caso 2 - Homem de 47 anos portador de doença pulmonar obstrutiva crônica, com história de dispnéia progressiva há 15 dias. Cinco dias antes da internação foi realizado um eletrocardiograma (ECG) e inalação com sulfato de terbutalina por causa de intenso broncoespasmo. Internado devido à grave dispnéia, hipoxemia e mudança do padrão do ECG o qual era compatível com sobrecarga aguda do VD, expressa por um desvio do eixo elétrico para a direita, inversão da onda T na parede anterior assim como S₁Q₃T₃ (fig. 3).

A arteriografia pulmonar demonstrou trombo suboclusivo na artéria pulmonar direita com PPM de 48mmHg, havendo redução de massa trombótica em cerca de 50% e queda da PPM para 25mmHg, 36h após a infusão da SK. O bronco-espasmo cedeu com o início da terapêutica trombolítica, obtendo alta da UTI no 3º dia.

Tabela I - Evolução Clínica

Caso nº	Sexo	Idade (anos)	Fator predisponente	Tempo de infusão(h)*	Óbito
1	F	35	Hemicolecotomia recente	24 (2x)	não
2	M	47	Doença pulmonar obstrutiva crônica	36	não
3	M	72	Fratura osso longo	24	não
4	M	38	Miocardioinfecção alcoólica	24	sim

* Estreptoquinase: 100.000 unidades/hora

Tabela II- Evolução hemodinâmica pré e pós - estreptoquinase

Caso nº	PAM (mmHg)		FC (bpm)		DC (l/min)		VS (ml/bat)		PAD (mmHg)		PPM (mmHg)		RVP (dy.s.cm ⁵)		PCP (mmHg)	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
1	40	80	140	100	3,0	4,5	20	40	10	12	32	18	533	35	12	16
2	86	96	100	100	2,9	5,4	29	54	19	7	48	25	910	133	15	16
3	84	96	102	96	3,8	5,8	34	38	12	10	28	18	273	137	15	8
4	40	30	92	100	3,2	2,8	32	30	22	16	25	24	225	171	16	18

PAM- pressão arterial média; FC- frequência cardíaca; DC - débito cardíaco; VS - volume sistólico; PAD - pressão do átrio direito, PPM - pressão pulmonar média, RVP - resistência vascular pulmonar; PCP - pressão capilar pulmonar.

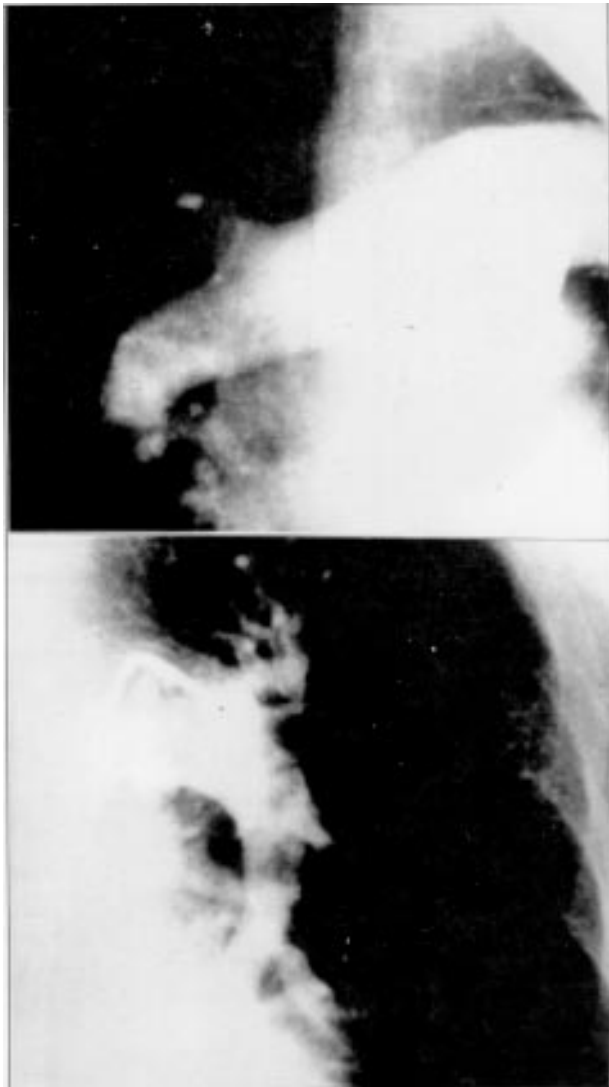


Fig. 1 - *Caso 1*. A) Arteriografia pulmonar direita: grave hipoperfusão nos lobos pulmonares superior e inferior; B) arteriografia pulmonar esquerda: hipoperfusão no lobo da língula e inferior. Artéria do lobo superior presente.



Fig. 2 - Recorrência do tromboembolismo pulmonar com perda de perfusão do lobo superior esquerdo.

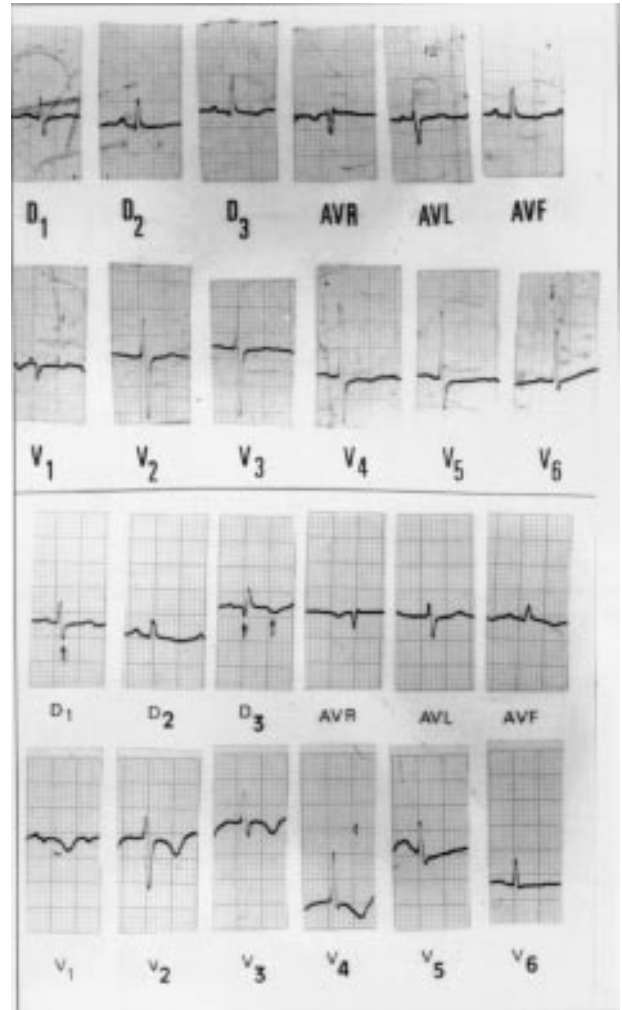


Fig. 3 - *Caso 2*. A) ECG realizado 5 dias antes da intimação; B) cor pulmonale agudo com rotação do eixo elétrico para a direita, $S_1Q_3T_3$ e inversão da onda T na parede anterior.

Caso 3 - Homem de 72 anos, portador de miocardiopatia isquêmica, apresentou súbito desconforto precordial, sudorese, hipotensão e dispnéia durante a realização de radiografia de controle de fratura do fêmur, após 30 dias de imobilização no leito. O ECG demonstrava supradesnivelamento do segmento ST na derivação D3 e inversão da onda T na parede anterior (fig. 4).

A coronariografia demonstrou oclusão total no terço médio da artéria coronária direita, com enchimento distal através de circulação colateral intracoronária associado a uma área de hipocinesia da parede diafragmática (fig. 5). A arteriografia pulmonar identificou vários trombos nas artérias lobares superior e inferior do pulmão direito e nos ramos principal e inferior do pulmão esquerdo.

Após o término da infusão de SK, a arteriografia pulmonar demonstrou recanalização total dos ramos comprometidos (fig. 6), com normalização dos achados hemodinâmicos e suspensão de drogas inotrópicas. O pico da enzima sérica CK-MB foi de 38mmol/ml em 24h.

Caso 4 - Homem de 38 anos, portador de miocar-

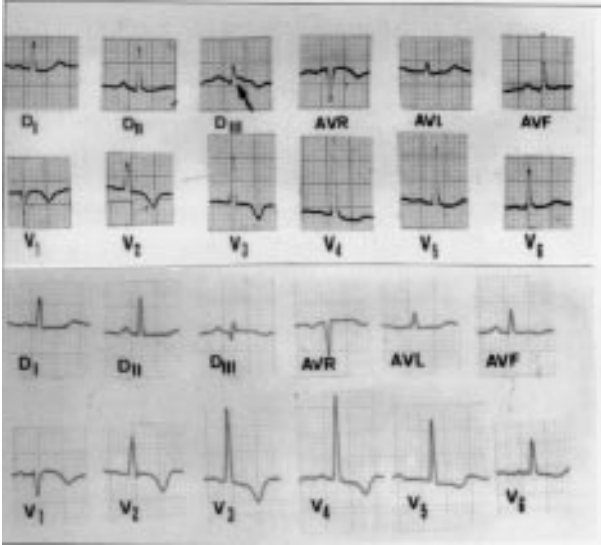


Fig. 4 - *Caso 3*. A) ECG demonstra supradesnivelamento do segmento ST em D₁ e inversão da onda T na parede anterior; B) Área inativa em D₃, acentuação da inversão da onda T.

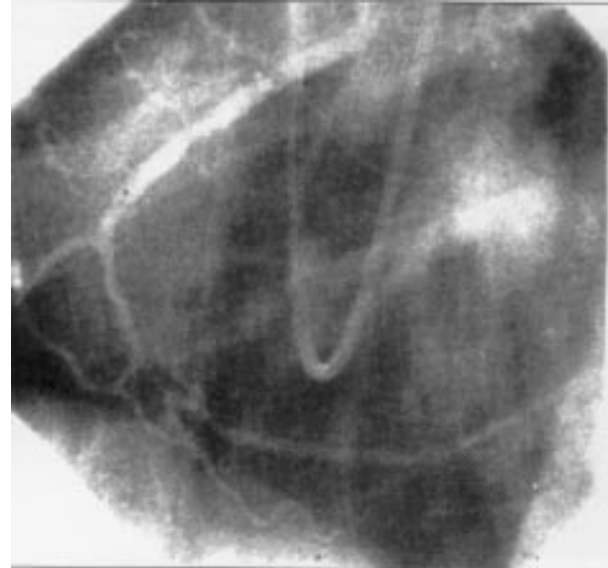


Fig. 5 - *Caso 3*. Artéria coronária direita com lesão oclusiva no terço médio e circulação colateral da própria artéria.

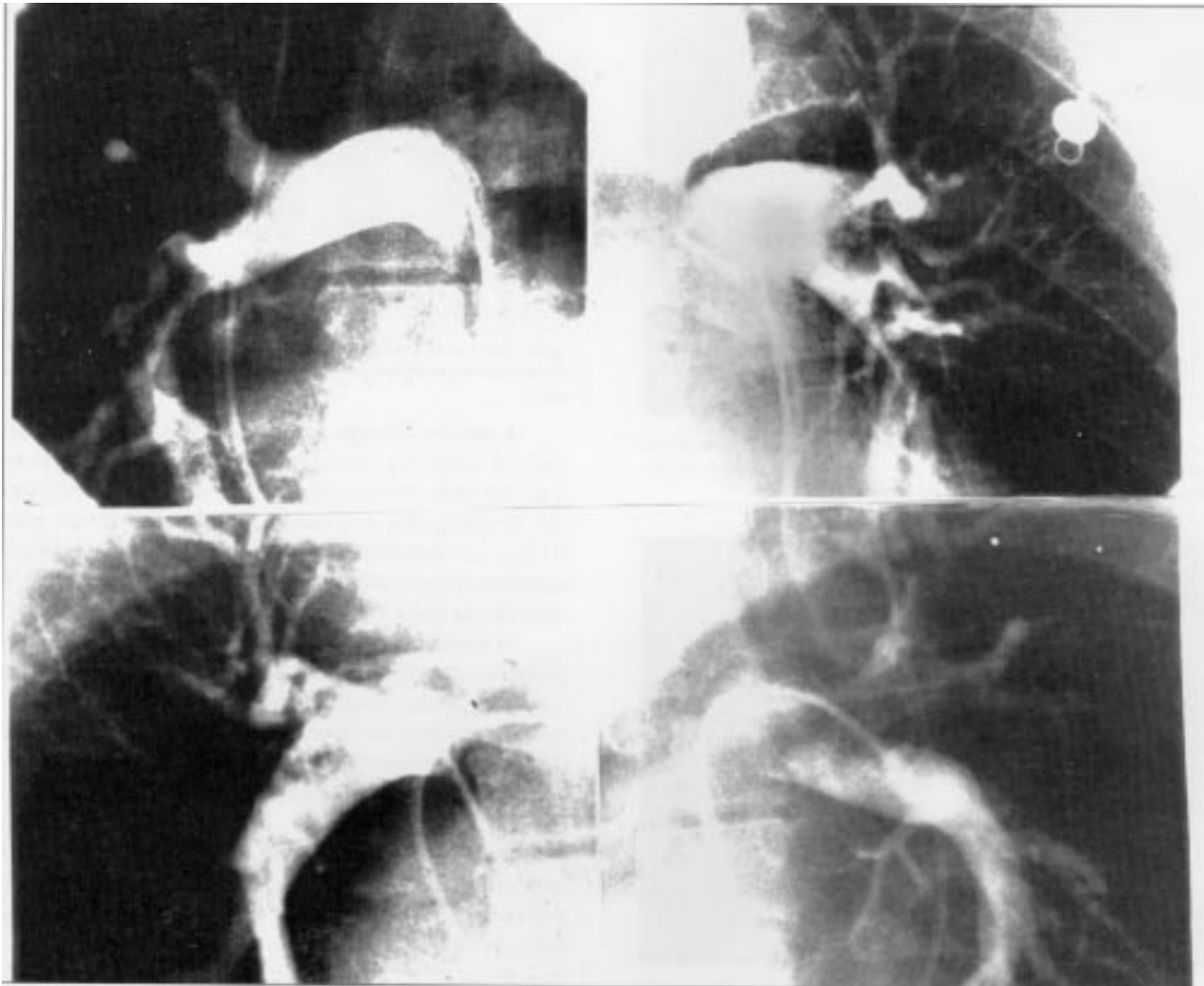


Fig. 6 - *Caso 3*. Presença de trombos em ambas as artérias pulmonares (superior). Expressiva lise dos trombos pós estreptoquinase (inferior).

diopatia alcoólica e em insuficiência cardíaca classe funcional III (NYHA), apesar de medicado com digital, diurético e inibidor da enzima de conversão. Internado no serviço de emergência com quadro de choque cardiogênico refratário a drogas inotrópicas. Devido a suspeita de TEP, realizou-se a arteriografia pulmonar 24h após internação, constatando-se ausência de perfusão em cerca de 2/3 de ambos os pulmões. Faleceu 24h após a infusão de SK, sem melhora hemodinâmica. A autópsia confirmou os achados da arteriografia pulmonar.

Discussão

Apesar da heparina ter reduzido a mortalidade do TEP, óbito ainda ocorre em cerca 8% dos pacientes quando diagnosticados e tratados precocemente e em 30% daqueles onde o diagnóstico não é realizado. A ação benéfica da heparina baseia-se na ativação da antitrombina II e inibição de outros fatores da coagulação, promovendo a diminuição da progressão do trombo e reduzindo os riscos de novo tromboembolismo.

A atuação direta sobre o trombo com agentes trombolíticos e não apenas a inibição da cascata da coagulação com a heparina (na expectativa de a fibrinólise endógena ser capaz de lisar os trombos pulmonares e venosos), tem sido motivo de várias publicações desta modalidade terapêutica. Entretanto, não é possível prever se a ativação do sistema fibrinolítico endógeno será capaz de lisar o trombo em tempo hábil, principalmente naqueles com instabilidade hemodinâmica. Se a lise for parcial, haverá organização da massa trombótica com graus variáveis de estreitamento do território arterial pulmonar e risco de evolução para hipertensão pulmonar crônica, agravando o prognóstico⁷. A ação dos trombolíticos baseia-se na lise da fibrina através da ativação do plasminogênio em plasmina. Devido ao fato da ativação do sistema fibrinolítico ser sistêmica, a redução da massa trombótica na circulação arterial pulmonar pode reverter o choque cardiogênico, bem como diminuir o risco de seqüelas da síndrome pós-trombose venosa profunda através da lise dos trombos que ocorrem nos segmentos venosos profundos, em geral, fonte de embolização e manutenção das recorrências do TEP⁸.

Como demonstrado na tabela II, houve importante queda da PPM, da resistência arterial pulmonar, incremento do débito cardíaco e redução significativa das drogas inotrópicas após infusão da SK no tronco da artéria pulmonar durante 24 a 72h. Os efeitos hemodinâmicos desta terapêutica ocorreram mais precocemente quando a história de TEP era aguda (caso 1 e 2) e mais tardiamente quando ocorrido há vários dias (caso 3), necessitando inclusive de infusão mais prolongada. O retardo na infusão do trombolítico em mais de 24h devido a dificuldade diagnóstica do paciente no caso 4 deve ter contribuído para o mau resultado. O diagnóstico precoce é de fundamental importância nesta situação, evitando-se a progressiva deterioração hemodinâmica e iniciar a tera-

pêutica trombolítica num momento muito avançado do quadro clínico.

O aumento súbito da tensão intramiocárdica durante uma crise hipertensiva pode causar alterações isquêmicas agudas se não for tratado rapidamente. Estas repercussões também podem ocorrer em relação ao VD na vigência de elevação súbita da pós-carga como naquela decorrente do TEP⁹.

Na hipertensão pulmonar aguda secundária ao TEP grave, a elevação da pós-carga determina uma série de repercussões sobre o VD. As principais são o aumento da tensão intramiocárdica e intrapericárdica, dilatação desta câmara com desvio do septo interventricular da direita para a esquerda (com conseqüente queda da complacência do VE), insuficiência tricúspide e compressão dos vasos coronarianos durante a sístole devido ao aumento da pressão sistólica, passando sua perfusão a ficar mais dependente da diástole¹⁰. Na vigência de coronariopatia direita, estes fatores poderão causar isquemia e até infarto do VD como a que ocorreu no caso 3. A hipotensão observada neste caso pode ter sido agravada pela baixa reserva de perfusão coronária para este ventrículo. Com a trombólise precoce, esses eventos foram abolidos a tempo. O objetivo da terapêutica trombolítica não é promover a lise total do trombo pois esta dependerá do grau de organização do mesmo. A sua lise parcial poderá causar diminuição significativa das repercussões hemodinâmicas, não só pela redução da massa trombolítica mas também pela diminuição da liberação dos mediadores plaquetários vaso e broncoconstritores, como no caso 2.

A ação lítica da SK sobre os trombos venosos poderá causar, raramente, a sua fragmentação com recorrência do TEP de tal intensidade e magnitude determinando retorno da hipertensão pulmonar e necessidade de nova infusão do trombolítico¹¹. Este fato ocorreu no caso I onde 24h após o término da infusão da SK houve novo agravamento da hipertensão pulmonar, passando a PPM de 13mmHg para 28mmHg e conseqüente queda para 18mmHg após a repetição da terapêutica trombolítica com a SK. Como houve recorrência do evento, foi posicionado o filtro de Greenfield na veia cava inferior e não foi observado complicação hemorrágica apesar dos riscos existentes. A opção da reinfusão da SK neste caso deve-se ao fato de que a elevação de anticorpos anti-SK começa por volta do 7º dia após a sua infusão inicial, atingindo o pico em cerca de 3 meses e retornando aos níveis basais no 6º mês. A dose utilizada na reinfusão foi a mesma da 1ª e ocorreu no 4º dia de evolução do TEP. A SK, o rt-PA e a uroquinase (UK) são os trombolíticos aprovados pela FDA para o tratamento do TEP, esta última utilizada há mais de 20 anos¹².

Três estudos, comparando trombolítico com a heparina, demonstraram maior benefício com o uso de trombolíticos quanto à maior velocidade na lise do trombo, melhor reperfusão do leito vascular pulmonar e redução

da PPM¹³⁻¹⁵. O seguimento de subgrupos destes pacientes após 2 semanas e 1 ano tem demonstrado maior volume de sangue no leito capilar pulmonar e melhor desempenho durante o esforço físico com menor elevação da PPM¹⁶. O reestudo hemodinâmico após 7 anos do TEP por cateterização cardíaca direita durante o esforço físico em posição supina, utilizando-se bicicleta ergométrica, demonstrou significativa melhora do perfil hemodinâmico no grupo tratado com trombolítico em relação ao da heparina. Somente cerca de 1/3 daqueles tratados com heparina estavam assintomáticos comparados com os que receberam trombolítico seguido de anticoagulante¹⁷. Estes dados sugerem melhor qualidade de vida mesmo vários anos após a terapêutica trombolítica.

Apesar de não haver demonstração definitiva da redução da mortalidade com o uso de trombolíticos, o estudo UPET-I¹⁸ que comparou UK e heparina, constatou que a taxa de recorrência e mortalidade foi de 23% com o uso da UK e de 31% com o uso de heparina.

O trombolítico pode acelerar a recuperação da estabilidade hemodinâmica com reversão precoce da hipertensão pulmonar aguda, melhorar o perfil hemodinâmico tanto de repouso como em exercício e reduzir a frequência da hipertensão pulmonar crônica¹⁹. As contra-indicações para o uso de trombolíticos devem ser respeitadas, porém, em situações especiais como a que ocorreu no caso 1, a qual estava em pós-operatório recente de cirurgia de grande porte, foi terapêutica decisiva na boa evolução do paciente.

As complicações hemorrágicas têm diminuído com a experiência, passando de 27% no estudo UPET-1 e 12% no UPET-2 para 4% no estudo europeu UKEP^{20,21}. A incidência do acidente vascular cerebral hemorrágico variou de 0,3% a 0,8% dos casos submetidos a trombólise durante a fase aguda do infarto do miocárdio²², porém, as doses e o tempo de infusão não são as mesmas para o TEP. Nas complicações hemorrágicas graves pós-trombólise deve-se utilizar 10 unidades de crioprecipitado (o qual é rico em fibrinogênio e fator VIII), elevando-se, assim, os níveis de fibrinogênio acima de 70-100mg% e do fator VIII em 30%. A administração de 2 a 4 unidades de plasma fresco congelado (rico principalmente em fatores V, VIII, a2-antiplasmina e fibrinogênio) pode ser necessário se o sangramento continuar ativo, seguido de plaquetas (5 a 10 unidades) e concentrado de hemácias. O uso de antifibrinolíticos como o ácido epsilon-aminocaprílico é reservado para os casos de grave sangramento sem resposta às medidas anteriores, sujeito, porém, a riscos de fenômenos tromboticos²³. Apesar destes pacientes terem sido submetidos a cateterização da veia femoral profunda para a realização da arteriografia pulmonar e estudo hemodinâmico seriado, não foram observados fenômenos hemorrágicos e queda da hemoglobina com o uso do trombolítico. A administração do trombolítico deve ser preferencialmente endovenoso periférico devido a maior rapidez e facilidade

de infusão, reservando-se a via intra-artéria pulmonar caso a evolução hemodinâmica invasiva seriada com controle arteriográfico tenha sido programada. Ambas as vias apresentam resultados semelhantes²⁴.

Não está comprovada a superioridade de um agente trombolítico (estreptoquinase, ativador do plasminogênio tecidual ou uroquinase) sobre os demais. Como a lise do trombo nem sempre é imediata após a infusão do trombolítico, a redução progressiva e contínua da massa trombotica após a dose lítica de ataque pode apresentar um resultado mais satisfatório como aquele proposto com a SK. É provável que doses líticas de curta infusão poderão não atuar adequadamente quando o trombo apresenta sinais de organização.

Segundo os critérios adotados pelo National Institute of Health dos Estados Unidos, em simpósio realizado em 1980, recomenda-se o uso de trombolíticos quando houver obstrução de um lobo ou múltiplos lobulões pulmonares ou naqueles com instabilidade hemodinâmica independente do grau de obstrução²⁵.

A instabilidade hemodinâmica não deve ser interpretada apenas quando há sinais de hipotensão arterial, mas também na presença de taquicardia, hipoxemia acentuada, hipertensão pulmonar grave (PPM acima de 25mmHg), galope de VD e insuficiência tricúspide grave. Quanto mais precoce for a infusão, maior será a chance de rise, podendo ser utilizada com até 7 dias de história do TEP. Alguns autores advogam seu uso com história de até 14 dias.

É provável que o uso do trombolítico administrado precocemente no TEP, seguido de heparinização sistêmica, deva proporcionar melhores resultados tanto na morbidade quanto na mortalidade do que aquela obtida apenas com a inibição da cascata da coagulação através da heparinização sistêmica.

Referências

1. Gillum RF - Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J*, 1987; 114: 1262-4.
2. Manny J, Hechtman HB - Vasoactive humoral factors. In: Goldhaber SZ (ed): *Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis*. Philadelphia, Saunders, 1985; p 283.
3. Goldhaber SZ, Braunwald E - Pulmonary embolism. In: Braunwald E (ed) *Heart Disease*. (4th ed) Philadelphia, WB Saunders Co, p 1558.
4. Dalen JE, Banas JS, Books HL et al - Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med*, 1969; 280: 1194-5.
5. Goldhaber SZ - Thrombolysis for pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*, 1991; 2: 113-34.
6. *Thrombolytic Therapy in Thrombosis: A National Institutes of Health Consensus Development Conference*. *Ann Intern Med*, 1980; 93: 141-3.
7. Rich S, Levitsky S, Brundage BH - Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988; 108: 425-8.
8. Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM et al - Longterm hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 65A-68A.
9. Kopelman HA, Forman MB, Wilson BH et al - Right ventricular myocardial infarction in patients with chronic lung disease: Possible role of right ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: 1302-5.
10. Jardim F, Dubourg O, Gueret P - Quantitative two-dimensional echocardiogra-

- phy in massive pulmonary embolism: Emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 10: 1201-6.
11. Goldsmith JC, Lollar P, Hoak JC - Massive fatal pulmonary emboli with fibrinolytic therapy. *Circulation*, 1982;64: 1068.
 12. Goldhaber SZ - Recent advances in the diagnosis and lytic therapy of pulmonary embolism. *Chest*, 1991; 99: 1735-9.
 13. Miller GAH, Sutton GC, Kerr IIIH et al - Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J*, 1971; 2: 681-5.
 14. Tibbut DA, Davies JA, Anderson JA et al - Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in of life-threatening pulmonary embolism *Br Med J*, 1974; 1: 343-7.
 15. Ly B, Arnesen H, Eie H et al - A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism *Acta Med Scand*, 1978; 203 : 405-9.
 16. Come PC, Kim C, Parker JA et al - Early reversal of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous rt-PA. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 10: 971-8.
 17. Schwartz F, Stehr H, Zimmermann R et al - Sustained improvement of pulmonary hemodynamics in patients at rest and during exercise after thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. *Circulation*, 1990; 99: 670-4.
 18. Goldhaber SZ, Kessler CM, Helt J et al - A randomized controlled trial of rtPA versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*, 1988; 2: 293-6.
 19. Mitchell JP, Trulock EP - Tissue plasminogen activator for pulmonary embolism resulting in shock: Two case reports and discussion of the literature. *Am J Med*, 1991; 90: 225-9.
 20. Urokinase-Streptokinase Embolism Trial: Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA*, 1974; 229-35.
 21. The UKEP Study Research Group: The UKEP study: Multicenter clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 1987; 8: 2-10.
 22. Maggioni AP, Frangazi MG, Santoro E et al - The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1-7.
 23. Sane DC, Califf RM, Topol EJ et al - Bleeding during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Mechanisms and management. *Am J Med*. 1990; 88:235-42.
 24. Verstraete M, Miller GAH, Bounameaux H et al - Intravenous and intrapulmonary rt-PA in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation*, 1988; 77: 353-8.
 25. Symposium: Thrombolytic therapy in thrombosis: A National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med*. 1980; 93: 141-3.
-