

Repercussões Hemodinâmicas da Terapia Trombolítica no Tromboembolismo Pulmonar Agudo

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi, Elias Knobel, Claudio Cirenza, Michael Roy Smith, Carmen Silvia Valente Barbas, Constantino José Fernandes Jr, Nelson Akamine

São Paulo, SP

Objetivo – Avaliar as repercussões hemodinâmicas do tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo pré- e pós-terapia trombolítica em portadores de múltiplos segmentos pulmonares envolvidos.

Métodos – Foram estudados 9 pacientes, sendo 5 mulheres, com idades entre 27 e 83 (média 62 ± 16) anos, portadores de TEP há menos de 7 dias. Após confirmação cintilográfica do TEP foi realizado eco-Doppler (ECO) e estudo hemodinâmico invasivo com o cateter de Swan-Ganz. Uma vez obtidas as variáveis hemodinâmicas, o trombolítico foi infundido na via distal do cateter, posicionado no tronco da artéria pulmonar, em 8 (88%) casos e em veia periférica em 1 (12%). O período de infusão variou de 6 a 72h, até que houvesse queda da pressão pulmonar média (PPM) para níveis de 20mmHg. Em 7 (78%) casos foi utilizado a estreptoquinase (SQ) e em 2 o fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA, alteplase), nas seguintes doses: SQ – 250.000UI EV em 30min, seguido de 100.000UI/h durante 24 a 72h; rt-PA – 20mg EV em bolus, seguido de 80mg em 6h. No término da sua infusão foi realizado novo estudo cintilográfico, ECO e iniciada heparinização sistêmica e anticoagulação oral.

Resultados – Após o trombolítico, ocorreu queda significativa ($p < 0,05$) da pressão do átrio direito: 12 ± 3 vs 8 ± 2 mmHg, da PPM: 32 ± 5 vs 19 ± 2 mmHg, da resistência vascular pulmonar: 397 ± 125 vs 87 ± 24 dina.s/cm⁵ e aumento do débito cardíaco: $3,4 \pm 0,5$ vs $5,5 \pm 1,0$ l/min e do volume sistólico: 30 ± 5 vs 57 ± 10 ml/bat. Em todos houve expressiva melhora das anormalidades observadas na cintilografia pulmonar e no ECO. Dois portadores de neoplasia faleceram devido a insuficiência respiratória aguda por complicação infecciosa. Sangramento de pequena intensidade no local de punção foi observado em dois casos e em um portador de prótese ortopédica, houve necessidade de transfusão de hemoderivados.

Conclusão – No TEP agudo, a terapia trombolítica determinou significativa melhora das alterações hemodinâmicas e das anormalidades à cintilografia pulmonar e ao ECO.

Palavras-chave: embolia pulmonar, trombólise pulmonar, agentes trombolíticos

Hemodynamic Effects of Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism

Purpose – To evaluate pre and post-hemodynamic changes after thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism with multiple pulmonary segments compromised.

Methods – Nine patients, 5 females, aged between 27 and 83 (mean 62 ± 16) years, with the onset of symptoms preceding 7 days, were submitted to thrombolytic therapy, administered after baseline perfusion-ventilation lung scan, echodopplercardiography (ECO) and hemodynamic measurements with a Swan-Ganz thermodilution catheter. The same procedures were done after the thrombolytic infusion. Streptokinase (SK) was used in 7 (78%) cases and recombinant human tissue-type plasminogen activator (rt-PA, alteplase) in 2 with the following doses: SK – 250,000 IU infusion over 30min, then 100,000 IV/h over 24 to 72h and rt-PA – 20mg in bolus infusion, then 80mg over 6h. Thrombolytic was infused in pulmonary artery trunk in 8 (88%) cases and a peripheral vein in 1 (12%) case, until mean pulmonary artery pressure (PAP) reached 20mmHg. All patients received IV heparin and oral anticoagulation after thrombolytic therapy.

Results – A significant ($p < 0.05$) decrease in right atrial pressure (12 ± 3 vs 8 ± 2 mmHg), PAP (32 ± 5 vs 19 ± 2 mmHg), pulmonary vascular resistance (397 ± 125 vs 87 ± 24 dyne.s/cm⁵) and increase in cardiac output (3.4 ± 0.5 vs 5.5 ± 1.0 l/min) and stroke volume (30 ± 5 vs 57 ± 10 ml/beat) were observed after thrombolytic infusion. Two patients died as a result of pulmonary infection unrelated to the embolic event or thrombolysis. Minor bleeding complications occurred in two cases and major in one patient with orthopedic prosthesis.

Conclusion – Thrombolytic therapy exert desirable effects on hemodynamic abnormalities, achieving lungs scan and ECO improvement in patients with acute pulmonary embolism.

Key-words: pulmonary embolism, pulmonary thrombolysis, thrombolytic agents

Arq Bras Cardiol, volume 64 (nº 6), 515-520, 1995

nem-se a formação de novos trombos e a recorrência de embolização, enquanto mecanismos fibrinolíticos endógenos tentam promover a recanalização do trombo.

Entretanto, apesar da ação benéfica com comprovada queda da mortalidade, esta ainda permanece em 8% naqueles submetidos a heparinização sistêmica, bem como a sua recorrência é observada entre 10 e 23%^{1,2}.

A restauração da circulação pulmonar nem sempre é completa, sendo que 75% dos pacientes apresentam deficiência de perfusão após 1 a 4 semanas do evento e 50% após o 4º mês. Além disso, não é possível prever quais pacientes desenvolverão hipertensão pulmonar crônica e síndrome pós-trombose venosa profunda (TVP), agravando o prognóstico³⁻⁵.

O uso de trombolíticos no TEP visa lisar precocemente o trombo, que ao restaurar a circulação arterial pulmonar, alivia a sobrecarga aguda de pressão do ventrículo direito (VD), melhorando seu desempenho. Com a adequação do enchimento ventricular esquerdo, as alterações hemodinâmicas agudas tendem à normalização^{6,7}.

Em 1980, o *National Institute of Health* dos Estados Unidos da América (EUA) recomendou que a terapia

trombolítica no TEP deveria ser realizada na presença de obstrução de um lobo ou múltiplos segmentos pulmonares e naqueles com instabilidade hemodinâmica, independente do número de segmentos comprometidos⁸.

O objetivo deste estudo foi avaliar as repercussões hemodinâmicas do TEP pré e pós-terapia trombolítica em portadores de múltiplos segmentos pulmonares envolvidos.

Métodos

Foram estudados 9 pacientes, sendo 5 mulheres, com idades entre 27 e 83 (média 62±16) anos, portadores de TEP há menos de 7 dias (média 3,8±1,7). O diagnóstico foi realizado através da cintilografia pulmonar ventilação-perfusão (Elscont 2100), obtendo-se imagens nas posições convencionais e quantificado o número de segmentos comprometidos.

Todos foram considerados como de alta probabilidade de TEP, pois apresentavam dois ou mais segmentos pulmonares com deficiência de perfusão, porém com ventilação normal.

Após confirmação cintilográfica do TEP, foi realizado

Tabela I - Características dos pacientes submetidos a terapia trombolítica

Caso	Sexo Idade	Fator predisponente	Segmentos déficit perfusão	Trombolítico	Infusão (h)	Início sintomas
1	M 27	Fratura pélvica	10	SQ	24	2d
2	M 57	Linfoma não Hodgkin	6	SQ	24	7d
3	F 73	Artroplastia de joelho	6	rt-PA	6	<12h
4	F 72	Insuficiência cardíaca	5	SQ	24	2d
5	F 65	Craniotomia	5	SQ	72	3d
6	F 66	Prótese de quadril	6	SQ	24	4d
7	M 68	Neoplasia de pulmão	6	rt-PA	6	<12h
8	F 83	Neoplasia de ovário	6	SQ	72	5d
9	M 48	Insuficiência cardíaca	6	SQ	24	4d

SQ- estreptoquinase; rt-PA- fator ativador do plasminogênio tecidual; d- dia

Tabela II - Repercussões hemodinâmicas pré e pós-terapia trombolítica

Caso	PAM (mmHg)		FC (bpm)		PAD (mmHg)		PPM (mmHg)		PCP (mmHg)		RVP (dyn.s/cm ⁵)		DC (l/min)		VS (ml)	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
1	90	100	140	100	10	10	44	20	15	12	580	80	4,0	8,0	28	80
2	110	100	116	94	16	8	32	20	20	15	240	66	4,0	6,0	34	64
3	120	120	100	86	18	9	28	15	17	10	251	89	3,5	4,5	35	52
4	90	90	120	96	10	8	27	21	18	15	480	87	4,0	5,5	33	57
5	65	90	110	90	8	6	34	18	16	14	533	64	2,7	5,0	24	55
6	70	80	110	100	14	6	28	18	18	13	258	77	3,1	5,2	28	52
7	70	80	100	90	10	8	33	21	14	12	434	144	3,5	5,0	35	56
8	80	90	120	100	8	7	30	18	15	12	400	96	3,0	5,0	25	50
9	60	90	120	100	12	10	33	20	18	15	400	80	3,0	5,0	25	50
X	84	93	115	95	12	8	32	19	17	13	397	87	3,4	5,5	30	57
DP	21	12	12	5	3	2	5	2	2	2	125	24	0,5	1,0	5	10
p	0,08		0,004*		0,008*		0,004*		0,004*		0,004*		0,004*		0,004*	
Δ%	+15	-17	-33	-40	-23	-78	+61	+90								

PAM- pressão arterial média; FC- frequência cardíaca; PAD- pressão átrio direito; PPM- pressão pulmonar média; PCP- pressão capilar pulmonar; RVP- resistência vascular pulmonar; DC- débito cardíaco; VS- volume sistólico; X- média; DP- desvio-padrão; *p<0,05, Δ% - variação percentual

ECO e estudo hemodinâmico invasivo com cateter de Swan-Ganz (Baxter, Irvine, CA).

Nenhum dos pacientes apresentava contra-indicações absolutas para o uso do trombolítico: sangramento interno ativo, cirurgia de grande porte há menos de 14 dias, severa disfunção hepática, pressão arterial sistólica acima de 200mmHg e diastólica acima de 110mmHg, retinopatia hemorrágica, endocardite ou outra condição que limitasse a expectativa de vida para menos de 30 dias.

O trombolítico foi infundido na via distal do cateter, posicionado no tronco da artéria pulmonar, em 8 (88%) casos e em veia periférica em 1 (12%). O período de infusão variou de 6 a 72h, até que a pressão pulmonar média (PPM) diminuísse para aproximadamente 20mmHg.

Em 7 (78%) casos foi utilizada a estreptoquinase (SQ) e em 2 o fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA, alteplase), nas seguintes doses: SQ-250.000 UI EV em 30min seguida de 100.000 UI/h durante 24 a 72 h; rt-PA- 20mg EV em bolus seguida de 80mg em 6h.

Após o término da sua infusão, foi iniciada heparinização sistêmica, mantendo-se o tempo da tromboplastina parcial ativada duas vezes o controle, durante 5 a 7 dias e anticoagulante oral após o 3º dia do início da heparinização.

A tabela I mostra as principais características dos pacientes submetidos a trombólise.

As complicações hemorrágicas ou outros efeitos colaterais graves secundários ao uso do trombolítico foram registradas.

Na análise estatística foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas, considerando significativo $p < 0,05$.

Resultados

A cintilografia pulmonar demonstrou que todos os casos apresentavam cinco ou mais segmentos pulmonares comprometidos e a PPM, antes da infusão do trombolítico, estava entre 27 e 44mmHg (média 32 ± 5 mmHg). Após sua infusão ocorreu queda significativa ($p < 0,05$) da PPM (32 ± 5 vs 19 ± 2 mmHg), PAD (12 ± 3 vs 8 ± 2 mmHg), RVP (397 ± 125 vs 87 ± 24 dina.s/cm⁵) e aumento do DC ($3,4 \pm 0,5$ vs $5,5 \pm 1,0$ l/min) e do VS (30 ± 5 vs 57 ± 10 ml/bat) (tab. II).

A variação percentual das alterações hemodinâmicas pós-trombolítico demonstrou queda de 17%, 33%, 40%, 23% e 78%, respectivamente, da FC, PAD, PPM, PCP e da RVP. Houve aumento de 61% no DC e de 90% no VS (fig. 1).

A cintilografia pulmonar ventilação-perfusão pré e pós-SQ (caso 1) está ilustrada na figura 2.

Insuficiência tricúspide com proeminente onda "v" na curva da PAD, determinada pela elevada PPM (32mmHg), foi observada no caso 2 (fig. 3). O ultra-som vascular dos membros inferiores detectou trombos no sistema venoso profundo (fig. 4), com expressiva lise após o trombolítico. Neste caso, a veia cava inferior estava dilatada junto ao átrio. Dentre as complicações hemorrágicas, em dois pacientes houve pequeno sangramento no local de punção

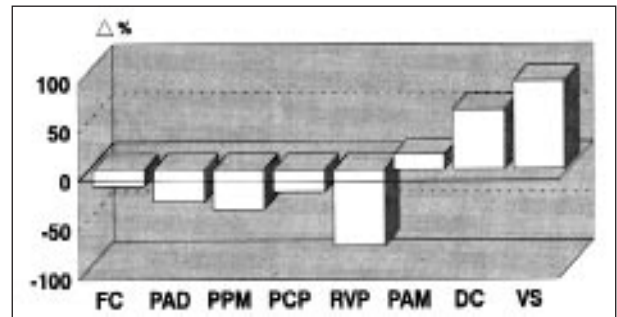


Fig. 1 - Variação hemodinâmica percentual pós-trombolítico. FC- frequência cardíaca; PAD- pressão átrio direito; PPM- pressão pulmonar média; PCP- pressão capilar pulmonar; PAM- pressão arterial média; VS- volume sistólico

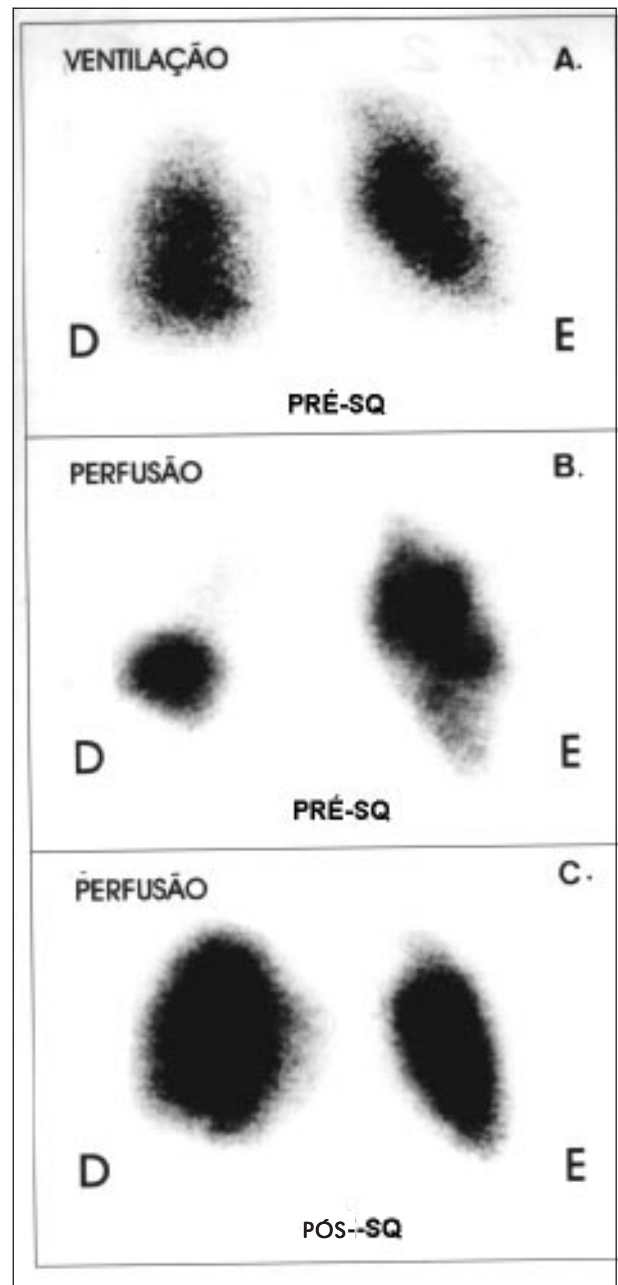


Fig. 2 - Caso 1 - Cintilografia pulmonar ventilação-perfusão. A) ventilação normal; B) múltiplas áreas de hipoperfusão em ambos os pulmões; C) expressiva melhora da perfusão pós-estreptoquinase (SQ). D- direito; E-esquerdo

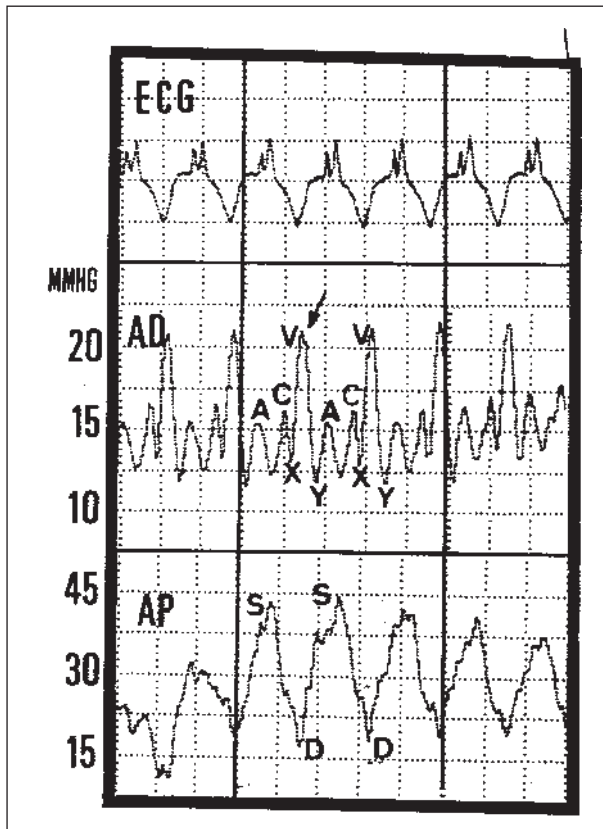


Fig. 3 - Caso 2 - Proeminente onda "v" na curva de pressão (mmHg) do átrio direito (AD). AP- curva de pressão da artéria pulmonar (mmHg); S- sístole; D- diástole

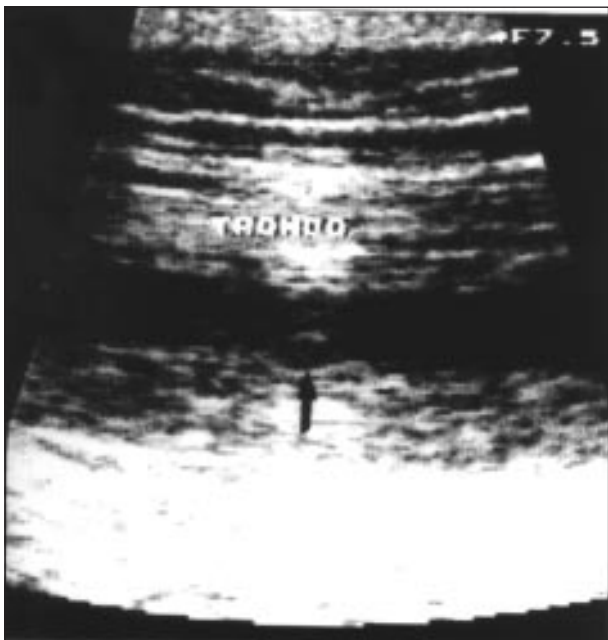


Fig. 4 - Caso 2 - Ultra-som da veia femoral superficial direita. Seta indica ecos anômalos (trombos) no leito vascular.

arterial, controlado com compressão local. O caso 3 necessitou de transfusão de concentrado de hemácias (1 unidade) e de crioprecipitado (4 unidades), para controle do sangramento procedente da incisão cirúrgica da prótese ortopédica de joelho. Em nenhum caso foi observado

sinais clínicos de sangramento no sistema nervoso central ou outros efeitos colaterais.

Ocorreram dois óbitos em portadores de neoplasia (casos 7 e 8), não relacionados ao TEP, ambos devido a insuficiência respiratória aguda por complicação infecciosa.

Discussão

O uso de trombolíticos no TEP vem sendo descrito de forma crescente na literatura^{9,10}. Apesar de não haver comprovação definitiva de que diminua a mortalidade do TEP, o maior benefício tem sido naqueles com instabilidade hemodinâmica.

Entretanto, é provável que a restauração precoce da perfusão pulmonar, independente do perfil hemodinâmico, diminua não só a gravidade do TEP mas, também, o risco de seqüelas da síndrome pós-TVP. Sendo sistêmica a ação lítica do fibrinolítico, a lise dos trombos no sistema venoso profundo poderá restaurar o fluxo sanguíneo nesse território^{11,12}.

Embora a ativação endógena do sistema fibrinolítico possa promover lise do trombo, esta nem sempre é completa, determinando risco de evolução para hipertensão pulmonar crônica, agravando o prognóstico^{13,14}.

As alterações hemodinâmicas da súbita oclusão do leito arterial pulmonar dependerão da extensão da área vascular ocluída, da capacidade do VD em vencer a elevação da pós-carga e da intensidade da vaso e broncoconstricção pulmonar, mediadas principalmente pela serotonina e tromboxane A₂ liberadas pelas plaquetas da massa trombótica¹⁵⁻¹⁸. Em pacientes sem doença cardiopulmonar prévia a hipertensão pulmonar (PPM >25mmHg) indica obstrução de pelo menos 25% do leito arterial pulmonar e será tanto maior quanto mais grave a área de oclusão¹⁹.

Sharma e col²⁰, em estudo realizado em 20 portadores de TEP e sem doença cardiopulmonar prévia, observaram que quanto mais intenso o grau de obstrução do leito arterial pulmonar, maior a PPM, atingindo 25 a 30mmHg nos casos com oclusão de 2 lobos e entre 30 a 40mmHg naqueles com 3 ou mais. Quando a PPM estava acima de 25mmHg, ocorreu elevação da PAD para aproximadamente 10mmHg. Nesses pacientes, a PPM não ultrapassou 40mmHg, concluindo que o VD normalmente gera pressão acima deste nível.

Neste estudo, conforme observado na tabela II, após terapia trombolítica, a significativa diminuição da PPM determinou queda da RVP e incremento do VS. Somente o caso 1, sem doença cardiopulmonar prévia, apresentou PPM acima de 40mmHg, mas com importante declínio após o trombolítico.

Estudos experimentais de TEP, utilizando coágulo autólogo, têm demonstrado melhora hemodinâmica com SQ, uroquinase (UQ) e rt-PA quando comparado com grupo controle sem uso de trombolítico^{21,22}.

Estudos²³⁻²⁵ comparando UQ e SQ com a heparina, demonstraram maior velocidade de lise do trombo, melhora precoce da perfusão pulmonar e queda mais rápida da PPM naqueles submetidos a terapia trombolítica. O seguimento evolutivo, de duas semanas e um ano de subgrupo destes pacientes, demonstrou maior volume sangüíneo no leito vascular pulmonar e melhor desempenho durante o esforço físico com menor elevação da PPM nos que receberam o trombolítico. Nestes pacientes, seu reestudo hemodinâmico após 7 anos do TEP, através da cateterização cardíaca direita durante esforço físico em posição supina com bicicleta ergométrica, demonstrou melhora significativa dos achados hemodinâmicos naqueles submetidos a terapia trombolítica em relação ao da heparina. Comparados com os que receberam trombolítico, somente 1/3 dos tratados com heparina estavam assintomáticos, sugerindo melhor qualidade de vida mesmo vários anos após o fibrinolítico²⁶.

Goldhaber e col^{27,28} e Parker e col²⁹ estudaram os efeitos do rt-PA (90mg) via endovenosa, entre 2 e 6h, em 47 portadores de TEP, diagnosticados através de arteriografia pulmonar. O controle arteriográfico de até 6h da infusão do trombolítico demonstrou melhora leve, moderada e importante, respectivamente, em 11%, 27% e 62% dos casos, concluindo por sua eficácia em mais de 90% dos pacientes.

O estudo multicêntrico PAIMS-2 (*Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2*)³⁰ comparou os efeitos hemodinâmicos e angiográficos 2h após a infusão de heparina e rt-PA (Alteplase) com o grupo heparina. Houve queda significativa da PPM de 30 ± 7 vs 21 ± 6 mmHg, porém, sem alteração no grupo heparina (22 ± 10 vs 24 ± 11 mmHg). A melhora angiográfica foi também significativa para associação heparina e rt-PA, não ocorrendo o mesmo para o grupo heparina.

Quanto a via de infusão, Verstraete e col³¹ compararam a administração de 100mg rt-PA (Alteplase), num período de infusão de 6h, via intrapulmonar ou EV periférico, em 34 pacientes com TEP grave, não encontrando diferença significativa dos achados hemodinâmicos quanto à via utilizada. A PPM variou de 31 ± 7 vs 18 ± 7 mmHg no 1º grupo e de 31 ± 12 vs 12 ± 5 mmHg no 2º.

Segundo critério utilizado pelo estudo UPET³², complicação hemorrágica grave, definida quando da necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias, ocorreu em 27% dos casos no UPET-1³³, 12% no UPET-2³⁴ e 4% no UKEP³⁵. Em nosso estudo esta foi observada somente no caso 3 (10%), incidência semelhante a de outros autores^{36,37}. O acidente vascular cerebral hemorrágico, nos pacientes submetidos a trombólise no infarto agudo do miocárdio, tem variado de 0,3 a 0,8%, porém as doses e o tempo de infusão não são os mesmos para o TEP^{38,39}.

Come e col⁴⁰ estudaram manifestações ecocardiográficas em portadores de TEP agudo pré e pós-rt-PA e observaram importante redução do diâmetro do VD, melhora da movimentação da sua parede, aumento do

diâmetro do ventrículo esquerdo e redução ou normalização da insuficiência tricúspide. Estas alterações foram observadas aproximadamente 9h após o rt-PA e coincidiram com a redução da PPM.

Recentemente, Goldhaber e col⁴¹ estudaram a função do VD através do ECO e a perfusão pulmonar em 101 portadores de TEP sem instabilidade hemodinâmica, dividindo-os em dois grupos: rt-PA seguido de heparina e outro apenas heparina. O ECO controle foi realizado 3 e 24h e a cintilografia pulmonar foi obtida antes e 24h após a terapêutica. Na 24ª hora constataram significativa diminuição do diâmetro diastólico do VD e melhora da movimentação da sua parede em 39% dos casos do 1º grupo e 17% do 2º, porém houve piora, respectivamente, em 2% e 17% dos casos. Além disso, houve significativa melhora da perfusão pulmonar no grupo rt-PA e não observaram recorrência de TEP neste grupo. Por outro lado, no grupo heparina houve 5 recorrências (3 não fatais e 2 fatais) dentro de 14 dias do estudo. Concluíram que a terapia trombolítica melhorou o desempenho do VD, a perfusão pulmonar e preveniu recorrência do TEP, provavelmente pela lise dos trombos venosos profundos mediado pelo trombolítico.

Em nosso meio, Parro Jr e col⁴² identificaram presença de trombos, através do ECO, principalmente no leito arterial pulmonar direito em 5 de 7 portadores de TEP maciço, bem como aumento do diâmetro diastólico do VD, movimento anômalo do septo interventricular e tempo de aceleração sistólico inferior a 100ms em todos os casos. Outros autores^{43,44} têm descrito normalização do desvio do septo interventricular da direita para a esquerda após a trombólise, como pudemos observar no caso 6.

As principais anormalidades ao ECO foram observadas nos casos 2 e 6 e normalizaram-se após 24h de infusão de SQ. Resolução de trombos no sistema venoso profundo também pode ser visibilizado através do ultra-som vascular evolutivo.

Como a recorrência do fenômeno tromboembólico faz parte da história natural do TEP, é provável que haja trombos com diferentes fases de organização, proporcional ao tempo de história. Embora não comprovado, na vigência de vários dias de TEP, a infusão prolongada do fibrinolítico após dose lítica de ataque, deve apresentar resultados mais favoráveis do que quando sua administração é por apenas poucas horas. Em 2 pacientes houve necessidade da infusão da SQ por até 72h, quando ocorreu melhora das repercussões hemodinâmicas.

Não existe consenso quanto a dose e o tempo de infusão ideal para os trombolíticos no TEP, nem quanto a superioridade de um agente sobre os demais^{45,46}. A dose de SQ utilizada neste estudo foi conforme recomendação do *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA. O rt-PA foi administrado em 6h, como sugerido por Verstraete e col³¹, entretanto a recomendação atual do FDA é de 2h. Em relação ao tempo de história de TEP, o uso de fibrinolíticos tem sido indicado com até 14 dias.

A instabilidade hemodinâmica não deve ser inter-

pretada apenas na presença de hipotensão arterial. Atenção especial deve ser dada a aqueles que apresentam hipoxemia, sinais de liberação adrenérgica como mecanismo compensatório do baixo DC, galope do VD, anormalidades da sua função e sinais de hipertensão pulmonar ao ECO e desvio agudo do eixo elétrico para direita ao ECG. Estes achados alertam quanto a gravidade do TEP, sendo o fibrinolítico importante droga terapêutica.

No TEP agudo, não é possível prever quais pacientes evoluirão com hipertensão pulmonar crônica e com limitação ao esforço físico. Estas seqüelas, de elevada morbidade, poderão ter sua história natural modificada pelo uso precoce de fibrinolíticos. Neste estudo, a terapia trombolítica determinou significativa melhora das alterações hemodinâmicas, coincidentes com a melhora da perfusão pulmonar e das anormalidades da função do VD ao ECO.

Referências

- Goldhaber SZ - Pulmonary embolism death rates. *Am Heart J* 1988; 115: 1342-8.
- Goldhaber SZ - Thrombolysis for pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34: 113-34.
- Tow DE, Wagner HN - Recovery of pulmonary arterial blood flow in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1967; 276: 1053-9.
- Dalen JE, Banas JS, Brooks HL et al - Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med* 1969; 280: 1194-9.
- Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE et al - Late prognosis of acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1973; 289: 55-8.
- Goldhaber SZ - Thrombolysis for pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 21-2.
- Elliott CG - Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: 163S-71S.
- Symposium: Thrombolytic Therapy in Thrombosis: A National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med* 1980; 93: 141-3.
- 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: 255-60.
- Wolfe MW, Skibo L, Goldhaber S - Pulmonary embolic disease: Diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18: 587-633.
- Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D et al - Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320: 342-5.
- Polak JF, Cutler SS, O'Leary DH - Deep vein of the calf: Assessment with color doppler flow imaging. *Radiology* 1989; 171: 481-6.
- Rich S, Levitsky S, Brundage BH - Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988; 108: 425-30.
- Alpert JS, Godtfredsen J, Ockene IS et al - Pulmonary hypertension secondary to minor pulmonary embolism. *Chest* 1978; 73: 795-7.
- Goldhaber Sz, Braunwald E - Pulmonary embolism. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1992: 1558.
- Malik AB - Role of humoral mediators in the pulmonary vascular response to pulmonary embolism. In: Weir K, Reeves J, ed. *Pulmonary Vascular Physiology and Pathophysiology*. New York: Marcel Dekker 1988: 445.
- Fisher J, Noble WH, Kay JC - Hypoxemia following pulmonary embolism. *Anesthesiology* 1981; 54: 204-9.
- Sharma GVRK, McIntyre KM, Sasahara AA - Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 421-37.
- Cutaia M, Rounds S - Hypoxic pulmonary vasoconstriction, physiologic significance, mechanism and clinical relevance. *Chest* 1990; 97: 706-18.
- Sharma GV, McIntyre KM, Sasahara AA - Clinical and hemodynamic correlation in pulmonary embolism. In: Hyers T (ed) *Clinics in Chest Medicine*. Philadelphia: WB Saunders 1984; 421.
- Fischer EIC, Willshaw P, deForteza E et al - Animal model of acute pulmonary thromboembolism treated by local recirculation of streptokinase through the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 620-7.
- Prewitt RM, Hoy C, Kong A et al - Thrombolytic therapy in canine pulmonary embolism. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141: 290-5.
- Sharma GVRK, Bursleson VA, Sasahara AA - Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980; 303: 842-5.
- 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* 1985; 71: 117-23.
- Miller GAH, Sutton GC, Kerr IH et al - Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J* 1971; 2: 681-4.
- Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM et al - Long-term hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 65A.
- Goldhaber SZ, Vaughan DE, Markis JE et al - Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. *Lancet* 1986; 2: 886-9.
- Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Markis JE et al - Thrombolytic therapy of acute pulmonary embolism: Current status and future potential. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 96B.
- Parker JA, Markis JE, Palla A et al - Pulmonary perfusion after rt-PA therapy for acute embolism: Early improvement assessed with segmental perfusion scanning. *Radiology* 1988; 166: 441-5.
- Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A et al - Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2 - A comparison between rt-PA plus heparin and heparin only in the treatment of pulmonary embolism Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2 (PAIMS 2). *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-7.
- Verstrate M, Miller GAH, Bounameaux H et al - Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77: 353-60.
- Urokinase Pulmonary Embolism Trial: A National Cooperative Study. *Circulation* 1973; 47(suppl II): 1-108.
- Urokinase Pulmonary Embolism Trial: phase I. Results. *JAMA* 1970; 214: 2163-72.
- Urokinase-Streptokinase Embolism Trial: Phase 2 - Results. A cooperative study. *JAMA* 1974; 229: 1606-13.
- The UKESP Study Research Group: The UKESP study: Multicenter clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1987; 8: 2-10.
- Stein PD, Russell DH, Raskob G - Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 313-7.
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML et al - Alteplase vs heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-11.
- Sloan MA, Gore JM - Ischemic stroke and intracranial hemorrhage following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A risk: benefit analysis. *Am J Cardiol* 1992; 69: 21A-38A.
- Anderson HV, Wilkerson J - Thrombolysis in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 703-9.
- 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.
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML et al - Alteplase vs heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-11.
- Parro Jr A, Silveira LC, Thevenard RS et al - Diagnóstico e acompanhamento terapêutico de pacientes com embolia pulmonar maciça através da ecocardiografia bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60: 158-63.
- Jardin F, Dubourg O, Gueret P et al - Quantitative two-dimensional echocardiography in massive pulmonary embolism: emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1201-6.
- Dall'Áglio V, Nicolosi GL, Zanuttini D - Transthoracic and transesophageal echocardiographic documentation of disappearance of massive right atrial and pulmonary artery thromboemboli after fibrinolytic therapy and normalization of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1990; 11: 863-5.
- Goldhaber SZ - Pulmonary embolism: a clarion call for international collaboration. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 246-6.
- Handler JA, Feied C - Acute pulmonary embolism: Symposium. *Post Grad Med* 1995; 97: 61-72.