

## Tromboembolismo Pulmonar Agudo. Fisiopatogenia e Uso de Trombolíticos

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi, Anna Maria Andrei, Claudio Cirenza, Elias Knobel

São Paulo, SP

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é responsável por aproximadamente 50.000 óbitos/ano nos Estados Unidos da América (EUA), onde a incidência anual é de 300.000 casos. A mortalidade na 1ª hora é de 12%, atingindo 30% naqueles onde o diagnóstico não é realizado<sup>1,2</sup>. Com o uso de adequada heparinização sistêmica, a mortalidade diminuiu para 8%, porém, com recorrência ainda de 18 a 23% dos casos<sup>3,4</sup>.

O tratamento convencional do TEP baseia-se na heparinização sistêmica, seguida de anticoagulação oral, por vários meses, impedindo, assim, a propagação do trombo e o risco de recorrência de embolização, enquanto se aguarda que mecanismos fibrinolíticos endógenos litem, adequadamente os trombos, permitindo a recanalização vascular<sup>5</sup>.

Apesar da heparina endovenosa (EV) diminuir a mortalidade, não é possível prever quais pacientes terão evolução satisfatória, durante a fase hospitalar, bem como aqueles que poderão desenvolver hipertensão pulmonar (HP) crônica e síndrome pós-trombose venosa profunda (TVP), agravando o prognóstico<sup>6</sup>.

A restauração da circulação pulmonar nem sempre é completa, sendo que 75% dos pacientes apresentam alguma deficiência de perfusão, uma a quatro semanas após o evento, e 50% após o 4º mês. Se a recanalização do trombo for parcial, haverá risco de evolução para HP crônica cuja sobrevivência em 10 anos será tanto mais reservada quanto mais intensos forem os seus níveis<sup>7</sup> (fig. 1).

O uso de trombolíticos no TEP vem despertando interesse crescente na literatura<sup>8</sup>. Ao promover dissolução ativa do trombo, restabelece precocemente a circulação pulmonar, com conseqüente melhora da HP. Além disso, com

a redução do volume do trombo, a liberação de mediadores plaquetários também diminui. A associação destes fatores favorece melhor desempenho do ventrículo direito (VD), podendo até reverter o choque cardiogênico<sup>9,10</sup>.

Em 1980, o *National Institute of Health* dos EUA recomendou que a terapia trombolítica no TEP deveria ser instituída na presença de obstrução de um lobo ou múltiplos segmentos pulmonares e naqueles com instabilidade hemodinâmica, independente do número de segmentos comprometidos<sup>11</sup>.

### Repercussões hemodinâmicas do TEP

As repercussões hemodinâmicas da súbita oclusão do leito arterial pulmonar dependerão da extensão da área arterial ocluída, da capacidade do VD em vencer a elevação da pós-carga e da intensidade da bronco e vasoconstrição pulmonar, mediadas pela liberação de serotonina e tromboxane A<sub>2</sub> pelas plaquetas da massa trombótica<sup>12,13</sup>. Quando a área ocluída for maior do que 25%, haverá elevação da pressão arterial pulmonar, com conseqüente aumento da pós-carga do VD. Nesta situação, é freqüente observar a sua dilatação à ecocardiografia (ECO), como mecanismo de compensação para manter o volume sistólico adequado<sup>14-16</sup>. Importante dilatação do VD, desvio do septo interventricular da direita para a esquerda e redução das dimensões do ventrículo esquerdo (VE) puderam ser observados em uma portadora de TEP agudo. Após a terapia trombolítica com estreptoquinase (SK), ela apresentou normalização dessas alterações (fig. 2).

A presença concomitante de hipóxia e acidose poderá agravar a HP pela vasoconstrição reflexa do leito arterial pulmonar<sup>17,18</sup>. Esta elevação da pós-carga do VD aumenta o seu consumo de oxigênio que, se associada a baixa reserva de perfusão coronária, poderá precipitar a sua falência e conseqüente choque cardiogênico<sup>19</sup>.

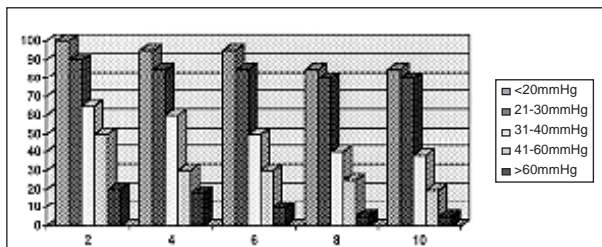


Fig. 1 - Sobrevida (%) em 10 anos conforme a gravidade da pressão pulmonar média (mmHg). (Adaptado da ref<sup>27</sup>).

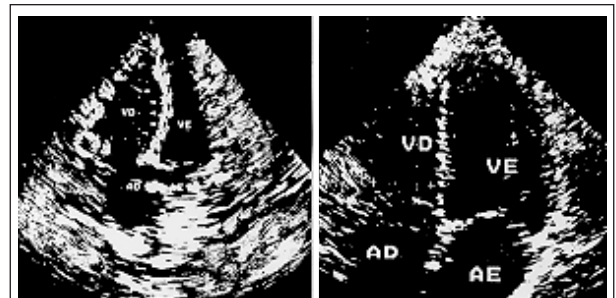


Fig. 2 - A) Aumento das dimensões do VD e redução do VE; B) normalização pós-SK. AD-átrio direito; AE-átrio esquerdo; VD-ventrículo direito; VE-ventrículo esquerdo.

Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo

Correspondência: Antonio Claudio do Amaral Baruzzi - Hospital Israelita Albert Einstein - CTI - Av. Albert Einstein 627 - 5º - 05651-901 - São Paulo, SP

Se houver recorrência do fenômeno tromboembólico ou agravamento da HP pela ação dos mediadores, o VD pode tornar-se incapaz de gerar pressão adequada para vencer a pós-carga e apresentar sinais de insuficiência. Nesta situação, ocorrerá diminuição da pressão arterial pulmonar e hipotensão arterial. Esta queda de pressão no território pulmonar não deve ser interpretada como sinal de melhora, mas, de piora da função do VD e necessidade de suporte com drogas inotrópicas (fig. 3).

O trombo geralmente se localiza nos ramos segmentares e lobares, mais raramente, no tronco da artéria pulmonar e em seus ramos principais. O lobo inferior direito é habitualmente o mais comprometido, nitidamente relacionado ao fluxo preferencial para este território<sup>20</sup>. A principal fonte embolígena são os vasos venosos profundos da coxa, pélvis e poplíteo, seguida da câmara cardíaca direita e vasos oriundos da veia cava superior. Quanto ao sexo e faixa etária, o TEP tem maior incidência nos homens e nos idosos. O fenômeno tromboembólico apresenta variação circadiana, com maior incidência entre 5:00 e 11:00 (pico às 7:30) e menor entre 12:00 e 23:00<sup>21,22</sup>.

Em secção transversa, o VD tem a forma de meia-lua, com parede livre côncava e septo convexo e espessura de 1/3 em relação a do VE, sendo a sua principal fonte de irrigação a artéria coronária direita. É uma câmara complacente, porém não suporta elevações súbitas da pós-carga. Em indivíduos normais, a pressão sistólica do VD é igual a da artéria pulmonar e varia de 15 a 30mmHg, sendo a pressão pulmonar média (PPM) de 9 a 16mmHg<sup>23</sup>.

Sharma e col<sup>24</sup> estudaram 20 portadores de TEP agudo e sem doença cardiopulmonar prévia e observaram que, quanto mais intenso o grau de obstrução do leito arterial pulmonar, maior a PPM, atingindo 25 a 30mmHg nos casos de oclusão de 2 lobos e, entre 30 a 40mmHg, naqueles com 3 ou mais. Em condições normais, o VD raramente gera pressões acima de 40mmHg, caso contrário, poderá indicar doença cardiopulmonar prévia com hipertrofia deste ventrículo.

Nem sempre a angiografia pulmonar pode quantificar o grau de obstrução do seu leito arterial. Apesar da presença de HP indicar obstrução de pelo menos 25% deste leito, obstruções de pequenos ramos arteriais (diâmetro <2mm) poderão não ser visibilizadas por este método. A constrição reflexa decorrente da hipoxemia e dos mediadores poderão agravar a HP e dificultar a quantificação do seu grau de obstrução. Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que a administração de oxigênio não promove melhora significativa da HP, portanto, não deve ser esta um de seus principais mecanismos<sup>25</sup>.

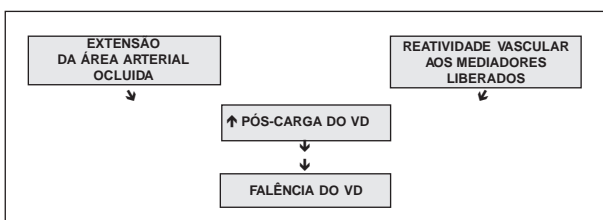


Fig 3 - Fisiopatogenia da falência do ventrículo direito (VD) no TEP.

Dentre os mediadores que causam vasoconstrição arteriolar pulmonar estão os derivados: **plaquetários** (serotonina, ADP, metabólitos do ácido aracônico: TXA<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>, PAF, PDGF); **neutrófilos** (PAF, TXA<sub>2</sub>); **leucotrienos** (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>); **radicais livres de oxigênio**; plasma (trombina, fração C<sub>3</sub> e C<sub>5a</sub> do complemento, fragmento D da fibrina); **endotélio** (endotelina, deficiência de óxido nítrico e PGI<sub>2</sub>); **substância P** e **histamina**<sup>26</sup>.

## Trombolíticos

Os fibrinolíticos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA para uso no TEP são: SK, fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) e a uroquinase (UK), esta última utilizada há mais de 20 anos.

A SK é uma proteína de cadeia polipeptídica simples, derivada do estreptococo beta-hemolítico. Tem estrutura bioquímica similar à tripsina humana, forma complexo estequiométrico na relação 1:1 com o plasminogênio, ativando tanto a forma circulante quanto o ligado à fibrina. O excesso de plasmina circulante degrada o fibrinogênio e os fatores V e VIII, causando hipocoagulabilidade sistêmica por 24 a 36h, até haver nova síntese hepática dos mesmos. É antigênica e os níveis de anticorpos anti-SK se elevam a partir do 5º ao 7º dia, com pico por volta do 3º mês, retornando ao nível basal após seis a nove meses.

O t-PA, naturalmente sintetizado pelas células endoteliais como molécula de cadeia simples, é rapidamente clivada em cadeia dupla, ambas com atividade fibrinolítica semelhante. Ao contrário da SK, é inativo na ausência de fibrina, mas quando presente, há aumento de 1.000 vezes em sua capacidade de ativar o plasminogênio. Como a produção de plasmina está limitada à superfície do coágulo, a hipocoagulabilidade sistêmica é pequena. É produzido através de tecnologia de DNA recombinante, sob a forma de cadeia simples (alteplase) ou dupla (duteplase).

A UK, enzima fibrinolítica isolada na urina humana, é rapidamente inativada pela uropeptidase urinária. Não é antigênica e ativa diretamente o plasminogênio. Obtida através da cultura de células embrionárias do parênquima renal e da bactéria *E. coli* é atualmente produzida por técnica de engenharia genética (DNA recombinante)<sup>27</sup>.

As principais diferenças entre as mesmas e as doses recomendadas estão, respectivamente, nas tabelas I e II.

Estudos experimentais de TEP utilizando coágulo

Tabela I - Características da SK, t-PA e UK

	SK*	t-PA**	UK***
Peso molecular (daltons)	47.000	70.000	54.000
Meia-vida (min)	15-25	5	16
Fibrino específico	+	+++	++
Antigenicidade	sim	não	não
Hipotensão severa (%)	0,5	raro	raro

\* Streptase<sup>®</sup> (Hoechst Marion Roussel); \*\* Actilyse<sup>®</sup> (alteplase - Boehringer-De Angeli); \*\*\* Ukidan<sup>®</sup> (Seron - não comercializado no país).

Tabela II - Trombolíticos utilizados no TEP\*

SK: 250.000UI EV rápido (+) 100.000UI EV/h x 24 a 72h UK: 4.400UI/kg EV rápido (+) 4.400UI EV/kg x 12 a 24h rt-PA: 100mg EV x 2h
* Aprovados pelo FDA - SK e UK (1977), rt-PA (1988).

autólogo demonstraram melhora hemodinâmica com SK, UK e rt-PA, quando comparado com grupo controle sem trombolítico<sup>28,29</sup>.

Três estudos<sup>30-32</sup> clínicos compararam o uso de UK e SK com heparina e demonstraram maior velocidade de lise do trombo, melhora precoce da perfusão pulmonar e queda mais rápida da PPM nos indivíduos submetidos a terapia trombolítica. O controle de duas semanas e de um ano de subgrupos desses pacientes demonstrou maior volume sanguíneo no leito vascular pulmonar e melhor desempenho durante o esforço físico, com menor elevação da PPM naqueles que receberam trombolítico. Além disso, o reestudo hemodinâmico sete anos após o episódio 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 grupo da heparina. Comparados com os que receberam trombolítico, somente 1/3 dos pacientes tratados com heparina estava assintomático<sup>33</sup>. Schwartz e col<sup>34</sup> observaram redução da PPM de 35mmHg (pré-trombolítico) para 13mmHg, seis dias e 15 meses pós-trombólise, sugerindo persistência da melhora hemodinâmica vários anos após o uso do fibrinolítico.

O rt-PA foi utilizado pela primeira vez no TEP em 1985, com sucesso, em portador de TEP maciço na 5ª semana pós-transplante renal<sup>35</sup>. Goldhaber e col<sup>36</sup> estudaram os efeitos do rt-PA em 47 portadores de TEP, diagnosticados através de arteriografia pulmonar. O controle arteriográfico de até 6h após a infusão do trombolítico demonstrou melhora discreta, moderada e importante, respectivamente, em 11, 27 e 62% dos casos. Assim, concluíram que o rt-PA pode ser considerado eficaz em mais de 90% dos pacientes.

O estudo multicêntrico PAIMS-2 (*Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2*)<sup>37</sup> comparou os efeitos hemodinâmicos e angiográficos 2h após a infusão de rt-PA (alteplase) e heparina com um grupo que recebeu somente heparina. Houve queda significativa da PPM de 30±7 vs 21±6mmHg, porém sem alteração no grupo da heparina (22±10 vs 24±11mmHg). A melhora angiográfica foi também significativa para associação heparina e rt-PA, o que não foi observado no 2º grupo.

Quanto a via de infusão, Verstraete e col<sup>38</sup> compararam a administração de 100mg de rt-PA (alteplase) num período de infusão de 6h, via intrapulmonar ou EV periférica, 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±7mmHg no 1º grupo e de 31±12 vs 12±5mmHg no 2º.

Come e col<sup>39</sup> estudaram as manifestações ecocardiográficas em portadores de TEP agudo pré e pós-rt-PA e observaram importante redução dos diâmetros do VD, melhora da movimentação da sua parede, aumento das dimensões do VE e redução ou normalização da insuficiência tricúspide. Estas alterações foram observadas 9h após a infusão do rt-PA e coincidiram com a redução da PPM.

Recentemente, Goldhaber e col<sup>40</sup> 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 + heparina vs heparina. O ECO controle foi realizado três e 24h após e a cintilografia pulmonar ventilação-perfusão 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 em 17% do 2º, porém houve piora, respectivamente, em 2% e 17% dos casos. Além disso, houve melhora significativa da perfusão pulmonar no grupo rt-PA e não observaram recorrência de TEP neste grupo. Por outro lado, no grupo heparina foram observadas cinco recorrências (três não fatais e duas fatais) nos primeiros 14 dias do estudo. Concluíram que a terapia trombolítica melhorou o desempenho do VD, a perfusão pulmonar e preveniu a recorrência de TEP, provavelmente pela lise dos trombos venosos profundos mediada pelo trombolítico.

Como a recorrência do fenômeno tromboembólico faz parte da história natural do TEP, é provável que haja trombos em diferentes fases de organização, proporcional ao tempo de história. A ação lítica da SK sobre os trombos venosos poderá causar, raramente, a sua fragmentação com recorrência do TEP, podendo ser de tal intensidade e magnitude que determine o retorno da HP e a necessidade de reinfusão do mesmo<sup>41,42</sup>.

Segundo critérios do estudo UPET<sup>43</sup>, complicação hemorrágica grave (necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias), ocorreu em 27% dos casos no UPET-1<sup>44</sup>, 12% no UPET-2<sup>45</sup> e 4% no UKEP<sup>46</sup>. Stein e col<sup>47</sup> estimaram que o risco de sangramento grave era de 14% naqueles submetidos a exames diagnósticos invasivos e de 4,2% nos casos de investigação diagnóstica não invasiva. Nas complicações hemorrágicas graves pós-trombólise, deve-se utilizar 10 unidades de crioprecipitado (rico em fibrinogênio e fator VIII) elevando-se os níveis de fibrinogênio >70-100mg% e do fator VIII em 30%. A administração de duas a quatro unidades de plasma fresco congelado (rico em fatores V, VIII, alfa<sub>2</sub>-antiplasmina, fibrinogênio e outros fatores) pode ser necessário se o sangramento continuar ativo, seguido de plaquetas e concentrado de hemácias. O ácido epsilon-aminocaprílico (antifibrinolítico) é reservado quando há sangramento grave e sem resposta às medidas anteriores. As contra-indicações para o uso de trombolíticos no TEP são as mesmas para que as descritas para o infarto agudo do miocárdio<sup>48</sup>.

Apesar das evidências citadas, vários autores reser-

vam a indicação da terapia trombolítica somente àqueles com instabilidade hemodinâmica. Entretanto, esta não deve ser interpretada apenas na presença de hipotensão arterial.

Atenção especial deve ser dada nos indivíduos que apresentam alguma instabilidade clínica, por exemplo, hipoxemia, sinais de liberação adrenérgica (mecanismo compensatório do baixo débito cardíaco - DC), galope do VD, anormalidades da sua função e sinais de hipertensão pulmonar ao ECO e desvio agudo do eixo elétrico para direita ao eletrocardiograma (ECG). Estes achados alertam quanto à gravidade do TEP, sendo o fibrinolítico importante droga terapêutica. Neste contexto mais amplo, a indicação seria não só para os portadores de instabilidade hemodinâmica, mas também, para aqueles com instabilidade clínica (fig. 4).

O tempo de infusão do fibrinolítico é de 2h para o rt-PA e varia de 24 a 72h para a SK. Apesar de não haver comprovação da superioridade de um fibrinolítico sobre os demais, deve ser considerado que se a história clínica for recente, significando baixo grau de organização da massa trombótica, é provável que ocorra expressiva lise do trombo, independente do fibrinolítico utilizado, porém, se a história for de vários dias, a sua infusão lenta e contínua, como o recomendado pela FDA para a SK, poderá promover melhores resultados. A infusão deverá ser finalizada quando houver melhora dos sinais de instabilidade clínica e/ou hemodinâmica.

É importante precisar o tempo do início da história, por vezes a procura pela assistência médica ocorre somente na recorrência do TEP, quando há agravamento dos sinais e sintomas. A heparina não deve ser utilizada junto com o fibrinolítico, somente após o seu término e quando o tempo da tromboplastina parcial ativada (TTPa) for menor do que 80s. Uma vez iniciada a heparinização sistêmica, deve-se manter o TTPa 1½ a 2½ vezes o tempo basal, seguida de anticoagulação oral.

O diagnóstico deve ser feito através de exames não invasivos, reservando-se a angiografia pulmonar para os casos onde a cintilografia pulmonar for duvidosa ou não disponível. O cateter de Swan-Ganz deve ser utilizado quando há instabilidade hemodinâmica e poderá orientar o momento de se finalizar a infusão do fibrinolítico (quando a PPM decair para 20mmHg ou menos).

Em estudo com 13 portadores de TEP, há menos de sete dias, constatamos que após o trombolítico houve que-

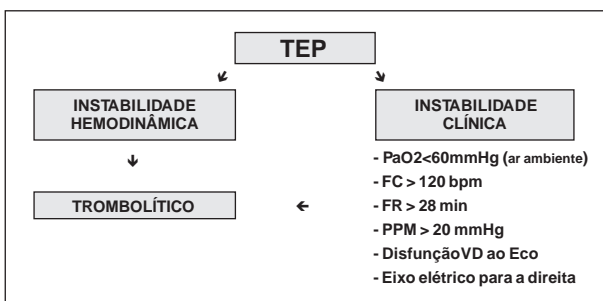


Fig. 4 - Trombolítico no TEP: indicações.

da significativa ( $p < 0,05$ ) da PPM ( $32 \pm 6$  vs  $19 \pm 2$  mmHg), pressão do átrio direito-PAD ( $13 \pm 6$  vs  $9 \pm 3$  mmHg), resistência vascular pulmonar-RVP ( $420 \pm 197$  vs  $92 \pm 32$  d.s.cm<sup>-5</sup>) e aumento do DC ( $3,4 \pm 0,5$  vs  $5,2 \pm 1,1$  L/min) e do volume sistólico-VS ( $29 \pm 5$  vs  $52 \pm 120$  mL/bat). A variação percentual destas alterações hemodinâmicas pós-trombolítico foi de -15%, -31%, -40%, -19% e -78%, respectivamente, da frequência cardíaca, PAD, PPM, pressão capilar pulmonar e da RVP. Houve aumento de 53% do DC e de 79% no VS<sup>49</sup>.

Se a HP for grave, poderá causar insuficiência tricúspide e elevação da PAD, inclusive acima daquela do átrio esquerdo e, por vezes, com abertura do foramen ovale. Estagnasié e col<sup>50</sup> relataram fechamento deste foramen após inalação com óxido nítrico (25ppm), pela conseqüente diminuição das pressões das câmaras direitas. Insuficiência tricúspide com proeminente onda "v" na curva de PAD, determinada pela grave HP (PPM=32mmHg e PAD=16mmHg), pode ser observada na figura 5. Neste caso, os sinais ECG de cor pulmonale agudo (fig. 6) desapareceram após recanalização da artéria pulmonar com a SK (fig. 7).

Os conceitos progressos e atuais<sup>51</sup> da terapia trombolítica e algumas de suas vantagens<sup>52</sup> estão nos quadros I e II.

O principal objetivo dos fibrinolíticos no TEP agudo é reduzir a massa trombótica com conseqüente melhora da circulação pulmonar e redução da liberação dos mediadores vaso e broncoconstritores. A diminuição da HP para ní-

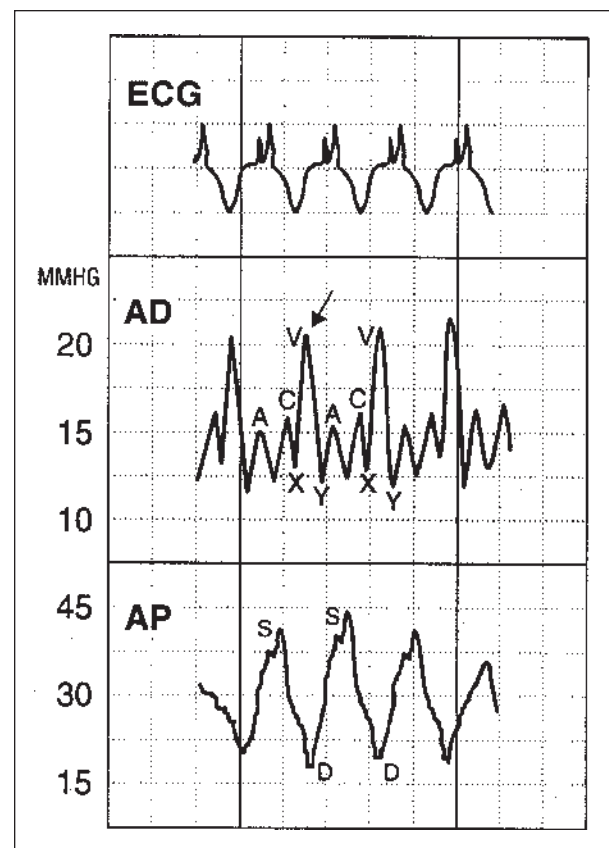


Fig. 5 - Curva pressão (mmHg) do átrio direito (AD) e da artéria pulmonar (AP). Presença de onda V proeminente devido a insuficiência da valva tricúspide.

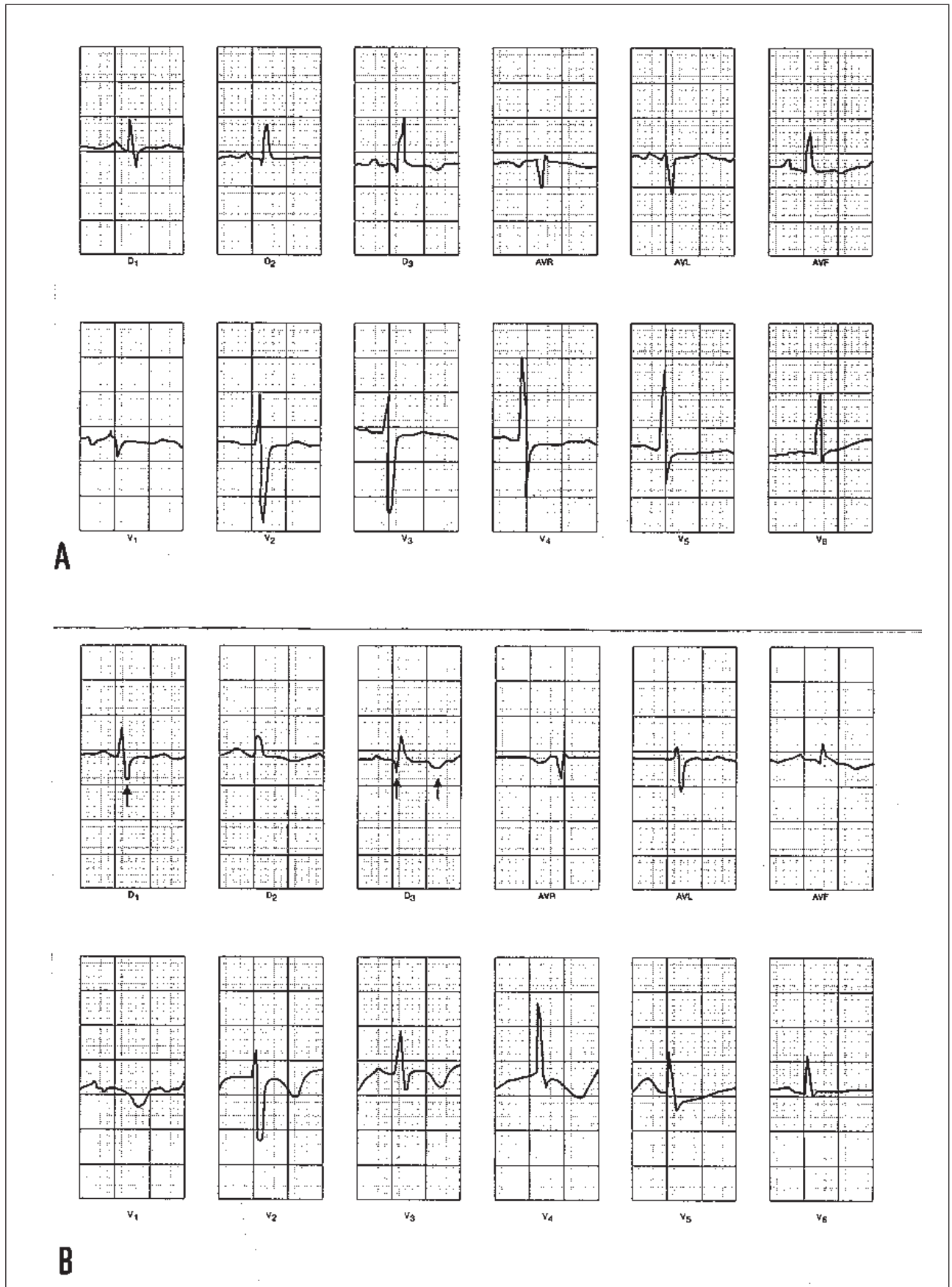


Fig. 6 - A) ECG realizado no 3º dia após início da dispnéia; B) desvio do eixo elétrico para a direita e inversão da onda T na parede anterior devido a acentuação da hipertensão pulmonar (cor pulmonale agudo).

**Quadro I - Trombolítica no TEP: conceitos progressos e atuais**

	Conceito progresso	Conceito atual
Tempo de história de TEP	Até 7 dias	Até 14 dias
Diagnóstico	Arteriografia pulmonar	Cintilografia pulmonar
Via administração	Artéria pulmonar	EV periférica
Controle laboratorial	Testes coagulação	TTPa (heparinização)
Internação	Intensiva	Semi-intensiva

(Adaptado ref 27).

**Quadro II - Trombolítico no TEP: vantagens**

Restaura precocemente a perfusão pulmonar
Reduz a resposta neuro-humoral
Reduz a gravidade da hipertensão pulmonar
Melhora o desempenho do ventrículo direito
Pode reverter o choque cardiogênico
Reduz o risco de hipertensão pulmonar
Reduz as seqüelas da trombose venosa profunda
Reduz a recorrência do TEP
Melhora a capacidade física e a qualidade de vida

veis mais suportáveis para o VD incrementa não apenas o seu desempenho, mas também o do VE, tornando os sinais de liberação adrenérgica menos intensos. A hipoxemia nem sempre apresenta melhora imediata, pois deve-se, em parte, à redução da síntese de surfactante, e o restabelecimento da circulação pulmonar não a normaliza rapidamente<sup>53</sup>.

No TEP agudo, não é possível prever quais pacientes terão evolução hospitalar satisfatória ou risco de evoluírem com HP crônica. Nesta situação, o prognóstico será mais reservado quanto maior os seus níveis. Apesar de não haver comprovação definitiva quanto a redução da mortalidade, o benefício do uso precoce dos fibrinolíticos não se limita apenas a este objetivo, mas também, na redução da morbidade da doença. Limitação ao esforço físico, hipoxemia e sinais de cor pulmonale crônico não podem ser considera-

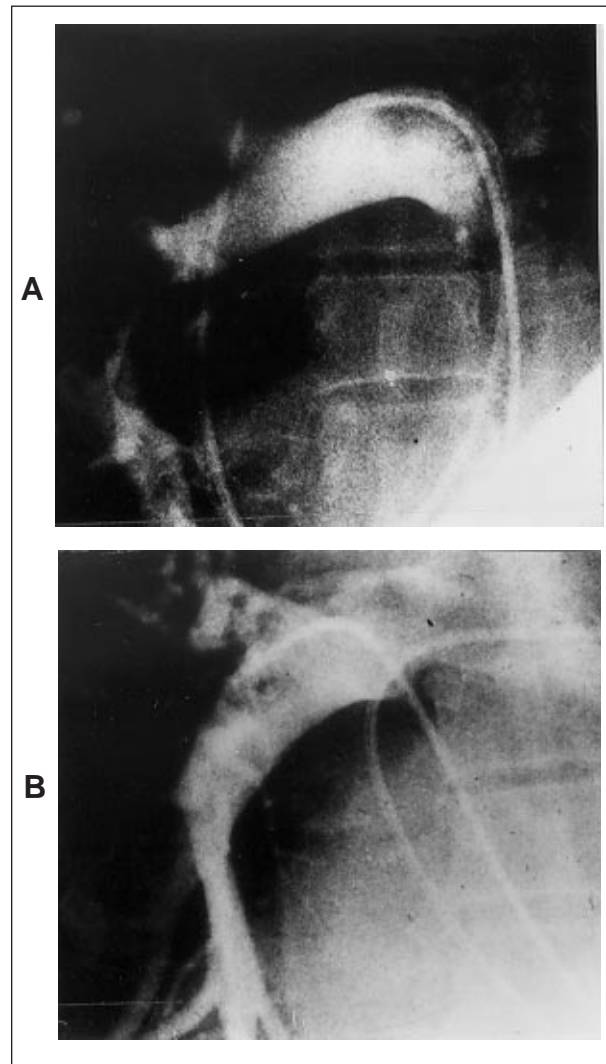


Fig. 7 - A) Trombo artéria pulmonar direita; B) lise significativa pós-SK.

dos evolução satisfatória, apesar do paciente ter sobrevivido à fase aguda no TEP<sup>54-56</sup>.

Não se deve aguardar a presença de instabilidade hemodinâmica para o início da terapêutica fibrinolítica, pois esta foi precedida dos sinais de instabilidade clínica. O uso precoce, já na vigência de instabilidade clínica, poderá modificar a história natural desta doença.

## Referências

- Gillun RF - Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 114: 1262-70.
- Anderson FAJ, Wheeler HB, Goldberg RJ et al - A population-based perspective of the hospital and case-fatality rates of venous thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
- Soskolme CL, Wong AW, Lillienfeld DE - Trends in pulmonary embolism death rates for Canada and the United States, 1962-87. *Can Med Assoc J* 1990; 142: 321-6.
- Alpert J, Dalen E - Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36: 417-38.
- Goldhaber SZ, Braunwald E - Pulmonary embolism. In: Braunwald E, ed - *Heart Disease* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, p1558.
- Dalen JE, Banas JS, Brooks HL et al - Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med* 1969; 280: 1194-9.
- Tow DE, Wagner HN - Recovery of pulmonary arterial blood flow in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1967; 276: 1053-9.
- 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: 96-7B.
- Sharma GVRK, Burleson VA, Sasahara AA - Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980; 303: 842-9.
- Goldhaber SZ - Thrombolysis for pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 2: 113-63.
- Thrombolytic Therapy in Thrombosis: A National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med* 1980; 93: 141-55.

12. Goldhaber SZ - Pulmonary embolism death rates. *Am Heart J* 1988; 115: 1342-8.
13. Manny J, Hechtman HB - Vasoactive humoral factors. In: Goldhaber SZ, ed - *Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis*. Philadelphia: WB Saunders, 1985; 283.
14. Visner MS, Arentzen CE, O'Connor MD et al - Alterations in left ventricular three-dimensional dynamic geometry during acute right ventricular hypertension in conscious dog. *Circulation* 1983; 67: 353-60.
15. Belenkie I, Dani R, Smith ER et al - Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 78: 761-9.
16. Jardin F, Dubourg O, Gueret P - Quantitative two-dimensional echocardiography in massive pulmonary embolism: Emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1201-10.
17. Fisher J, Noble WH, Kay JC - Hypoxemia following pulmonary embolism. *Anesthesiology* 1981; 54: 204-9.
18. Cutaita M, Rounds S - Hypoxic pulmonary vasoconstriction, physiologic significance, mechanism and clinical relevance. *Chest* 1990; 97: 706-18.
19. Sharma GVRK, McIntyre KM, Sasahara AA - Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 421-37.
20. Terrin M, Goldhaber SZ, Thompson B and TIPE (Thrombolysis in Pulmonary Embolism) Investigators - Selection of patients with acute pulmonary embolism for thrombolytic therapy. *Chest* 1989; 9: 279S-81S.
21. Colantino D, Casale R, Abruzzo BP et al - Circadian distribution in fatal pulmonary thromboembolism. *Am J Cardiol* 1989; 64: 403-4.
22. Frisbie JH, Sharma GVRK - Circadian rhythm of pulmonary embolism in patients with acute spinal cord injury. *Am J Cardiol* 1992; 70: 827-8.
23. Grossman W - Cardiac catheterization. In: Braunwald E - *Heart Disease* (v.1). Philadelphia: WB Saunders, 1992; 180.
24. 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.
25. Manier G, Gastaing Y - Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145: 130-6.
26. Malik AB, Johnson A - 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: 445-68.
27. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ - Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr probl Cardiol* 1993; 18: 587-631.
28. Ficher EJC, 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.
29. Prewitt RM, Hoy C, Kong A et al - Thrombolytic therapy in canine pulmonary embolism. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141: 290-5.
30. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA et al - Comparison by controlled clinical trial streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 1: 343-7.
31. Ly B, Arnesen H, Eie H, HolR - A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; 203: 465-75.
32. Urokinase Pulmonary Embolism Trial - A National Cooperative Study. *Circulation* 1973; 47(suppl II): 1-108.
33. Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM et al - Longterm hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 65-73A.
34. Schwartz F, Stehr H, Zimmermann R et al - Sustained improvement of pulmonary hemodynamics in patients patient at rest and during exercise after thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. *Circulation* 1985; 71: 117-23.
35. Bounameaux H, Vermeylen J, Collen D - Thrombolytic treatment with rt-PA in a patient with massive pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1985; 103: 64-6.
36. Goldhaber SZ, Vaughan DE, Markis JE et al - Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. *Lancet* 1986; 2: 886-9.
37. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A et al - Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2: A comparasion 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: 520-6.
38. 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.
39. 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.
40. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML et al - Alteplase vs heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-11.
41. Gholdsmith JC, Lollar P, Hoak JC - Massive fatal pulmonary embolism with fibrinolytic therapy. *Circulation* 1982; 64: 1068.
42. Baruzzi ACA, Terzi RG, Saraiva FK et al - Estreptoquinase no tromboembolismo pulmonar grave. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61: 287-93.
43. Urokinase Pulmonary Embolism Trial: A National Cooperative Study. *Circulation* 1973; 47(suppl II): 1-108.
44. Urokinase Pulmonary Embolism Trial: Phase 1 - Results. *JAMA* 1970; 214: 2163-72.
45. Urokinase-Streptokinase Embolism Trial: Phase 2. Results - A cooperative study. *JAMA* 1974; 229: 1606-13.
46. The UKEP Study Reserch Group: The UKEP study - Multicenter clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1987; 8: 2-10.
47. Stein PD, Hull RD, Raskob G - Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 313-7.
48. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 664-95.
49. Baruzzi ACA, Knobel E, Cirenza C et al - Repercussões hemodinâmicas da terapia trombolítica no tromboembolismo pulmonar agudo. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 515-20.
50. Estagnasié P, Bourdelès G, Mier L et al - Use of inhaled nitric oxide to reverse flow through a patent foramen ovale during pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994; 120: 757-9.
51. Wolfe MW, Skibo L, Goldhaber SZ - Pulmonary embolic disease: Diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18: 587-633.
52. Goldhaber SZ - Thrombolysis for pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34: 113-34.
53. Handler JA, Feied C - Acute pulmonary embolism. Symposium. *Post Grad Med* 1995; 97: 61-72.
54. Goldhaber SZ - Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995; 107(suppl 1): 45S-51S.
55. Goldhaber SZ - Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. In: Comerota AJ - *Thrombolytic Therapy*. Phyladelphia: JB Lippincott, 1995; 161.
56. Baruzzi ACA - Embolia Pulmonar In: Knobel E - *Conduas no Paciente Grave*. São Paulo: Atheneu, 1994; 8.