

## Mulher de 67 Anos com Insuficiência Cardíaca e Fibrilação Atrial que Apresentou Dispnéia e Cianose Súbitas

A 67 Year Old Female Patient with Previous Heart Failure and Atrial Fibrillation Presenting with Sudden Dyspnea and Cyanosis

Gustavo Ferreira Gouveia e Luiz Alberto Benvenuti

Caso 6/2006 – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP

Paciente do sexo feminino, com 67 anos de idade, procurou atendimento médico no Hospital em razão de dispnéia intensa e cianose.

A paciente sabia ser portadora de hipertensão arterial sistêmica desde os 52 anos de idade.

Há dois anos, começou a apresentar dispnéia aos esforços moderados, que progrediu até dispnéia em repouso. Apresentou, nesse período, edema de membros inferiores. Recebeu a prescrição de digoxina, captopril e furosemida, com melhora dos sintomas.

Há seis meses e mesmo medicada, voltou a apresentar dispnéia desencadeada por esforços habituais. Há três meses, apresentou náuseas, anorexia, escotomas e, novamente, edema de membros inferiores, mais intenso em membro inferior esquerdo. Sabia ser portadora também de gota.

O exame físico na primeira consulta ambulatorial no Hospital (11/3/2002) revelou paciente obesa, com frequência cardíaca de 72 bpm, pressão arterial de 120/100 mmHg. O exame dos pulmões foi normal, as bulhas cardíacas foram normofonéticas, não sendo diagnosticado sopro nem detectada visceromegalia ou edema.

Os exames laboratoriais (6/3/2002) revelaram: hemoglobina 18,6 g/dl, hematócrito 59%, hemácias 6.100.00/mm<sup>3</sup>, leucócitos 6.100/mm<sup>3</sup>, creatinina de 1,3 mg/dl, sódio de 129 mEq/l e potássio 3,4 mEq/l; glicemia 108 mg/dl, colesterol 183 mg/dl (HDL de 49 mg/dl, LDL 103 mg/dl), triglicérides de 155 mg/dl, AST de 10 U/l, ALT de 15 U/l, TSH de 4,3 (normal de 0,3 a 4,5)  $\mu$ U/ml, T3 de 0,6 (normal de 0,8 a 2,0) ng/dl, T4 de 8,2 (normal de 4,5 a 12,5  $\mu$ g/dl), T4 livre de 1,2 (normal de 0,8 a 1,9) ng/dl e ácido úrico de 18,9 mg/dl. O coagulograma foi normal.

O eletrocardiograma (6/3/2002) revelou ritmo cardíaco sem onda P identificada, com frequência de 40 bpm, com ritmo irregular e freqüentes extra-sístoles; sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (Peñalosa-Tranchesi) (Fig. 1). A radiografia de tórax revelou cardiomegalia.

O ecocardiograma (26/3/2002) revelou espessura diastólica do septo interventricular de 11 mm, da parede posterior do ventrículo esquerdo 10 mm, diâmetro diastólico de ventrículo

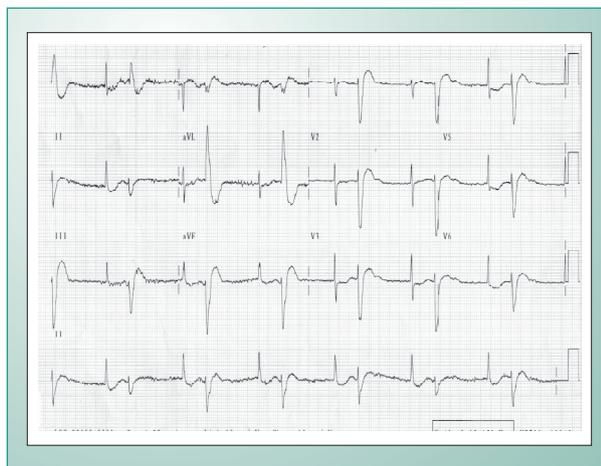


Fig. 1 - ECG. Ritmo de fibrilação atrial com alto grau de bloqueio atrioventricular e extra-sístoles ventriculares; sinais indiretos de sobrecarga atrial direita.

esquerdo de 43 mm e sistólico de 28 mm, fração de ejeção de ventrículo esquerdo 0,72; diâmetro da aorta de 30 mm, e do átrio esquerdo de 41 mm. O ventrículo direito estava dilatado e hipocinético, e o átrio direito revelou também dilatação. A pressão sistólica do ventrículo direito, avaliada por Doppler, foi 74 mmHg. Havia insuficiência tricúspide discreta.

Em março de 2002, foi diagnosticado ritmo cardíaco irregular. Foi feito o diagnóstico de fibrilação atrial e iniciado o uso de varfarina, sem alcançar eficácia anticoagulante satisfatória nos dois meses subsequentes (INR de 1,4).

Em 5/6/2002, apresentou crise de dispnéia intensa acompanhada de cianose acentuada; no dia seguinte, apresentou dor torácica em dorso e dor epigástrica. Os sintomas se intensificaram progressivamente e, depois de dois dias procurou atendimento médico por piora da dispnéia; agora mesmo no repouso e acentuação do edema

Estava em uso de digoxina 0,125 mg, furosemida 80 mg, captopril 100 mg, alopurinol 200 mg, 1 g de KCl e varfarina 5 mg alternados com 3,5 mg diários.

O peso da paciente era 120 kg, sua altura era 1,60 m, sua

### Palavras-chave

Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, tromboembolismo, hipertensão pulmonar.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44

05403-000 – São Paulo, SP

E-mail: anpvera@incor.usp.br

freqüência cardíaca de 88 bpm, pressão arterial de 100/70 mmHg. O exame dos pulmões revelou estertores em bases, mais freqüentes à esquerda. O ritmo cardíaco era irregular, sem bulhas acessórias ou sopro. O abdome era flácido, globoso e difusamente doloroso, sem visceromegalias. Os membros estavam edemaciados, de forma mais acentuada à esquerda, com empastamento da panturrilha do mesmo lado.

A saturação de O<sub>2</sub> foi de 85%. Foram prescritos dobutamina, solução de NaCl 0,9% e heparina endovenosas.

Foi administrado suporte ventilatório com pressão expiratória final positiva em dois níveis de pressão por meio de máscara (BIPAP).

O ritmo ao eletrocardiograma era fibrilação atrial,



Fig. 2 - ECG. Ritmo fibrilação atrial, desvio do eixo QRS para direita, baixa voltagem dos complexos QRS.

freqüência de 100 bpm, e havia desvio do eixo do QRS para a direita, baixa voltagem do complexo QRS em todas as derivações (Fig. 2).

A avaliação laboratorial metabólica revelou hemoglobina de 15,7g/dl, hematócrito de 49%, 5.100.000 hemácias/mm<sup>3</sup>, leucócitos 8.100/mm<sup>3</sup> (bastonetes 38%, segmentados 47%, eosinófilos 0%, linfócitos 9%, monócitos 5%), plaquetas 176.000/mm<sup>3</sup>, sódio 139 mEq/l, potássio 5,3 mEq/l, ácido úrico 8 mg/dl, creatinina 1,9 mg/dl, glicose 81 mg/dl, AST de 24 U/l, ALT de 14 U/l, albumina 3,7 g/dl, proteínas totais 7,2 g/dl. A gasimetria arterial (FIO<sub>2</sub> de 60%) revelou: pH de 7,19, pCO<sub>2</sub> de 61,5 mmHg, pO<sub>2</sub> de 69,5 mmHg, saturação de O<sub>2</sub> de 86,9%, bicarbonato de 22,5 mEq/l e excesso de base de -6,8 mEq/l. O INR foi 2,5 e o TTPA incoagulável.

A cintilografia perfusional pulmonar (14/6/2002) revelou distribuição heterogênea, com extensa área de hipoperfusão em base pulmonar direita, concordante com imagem da radiografia de tórax.

Novo ecocardiograma (14/6/2002) revelou ventrículo direito dilatado e hipocinético, insuficiência tricúspide moderada. A pressão sistólica do ventrículo direito, estimada pelo Doppler, foi de 110 mmHg.

Durante a evolução houve melhora do quadro, depois houve aparecimento de febre. Foi feito o diagnóstico de pneumonia e introduzido tratamento com cefepime 4 g/dia,

com boa resposta inicial. Contudo, depois de uma semana de internação, a paciente apresentou oligúria e choque, interpretado como de padrão séptico. Houve necessidade de diálise peritoneal.

Os exames laboratoriais (17/6/2002) revelaram hemácias 4.000.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 12,2 g/dl, hematócrito de 30%, leucócitos 27.100/mm<sup>3</sup> (93% neutrófilos, 4% linfócitos, 3% monócitos), plaquetas 155.000/mm<sup>3</sup>; sódio 137 mEq/l, potássio 3,8 mEq/l, uréia de 142, glicemia de 343 mg/dl, creatinina 2,2 mg/dl, lactato de 42,7 mg/dl (normal <20 mg/dl), proteína total 3,7 g/dl, albumina de 1,8 g/dl; gasimetria arterial (FIO<sub>2</sub> de 100%): pH de 7,17, pO<sub>2</sub> de 64 mmHg, pCO<sub>2</sub> de 41 mmHg, saturação de O<sub>2</sub> 87,8%, bicarbonato de 14 mEq/l e excesso de bases de -12,5 mEq/l. O coagulograma demonstrou INR de 4,28 e relação de tempos de TTPA de 2,12.

Apesar do tratamento, a paciente desenvolveu falência de múltiplos órgãos e faleceu.

### Aspectos clínicos

A apresentação clínica dessa paciente pode ser dividida em duas etapas distintas. A primeira, quando se apresentou em consulta foi seguida ambulatorialmente em investigação clínica; e a segunda etapa, na qual deu entrada no pronto-socorro com quadro clínico agudo.

A história clínica da paciente é marcante para a presença de hipertensão arterial por um período de pelo menos 15 anos e para o conjunto de sinais e sintomas: dispnéia de esforço, edema de membros inferiores, de caráter recorrente, além da presença de náuseas, anorexia e escotomas visuais. Na sua primeira consulta em nosso serviço, observamos apenas a presença de obesidade.

Analisados em seu conjunto, os sintomas da paciente sugerem a presença de insuficiência cardíaca de predomínio de insuficiência ventricular direita, uma vez que, apesar da dispnéia de esforço, a paciente não relatava dispnéia paroxística noturna, ortopnéia, tosse seca, todos esses compatíveis com congestão pulmonar secundária insuficiência ventricular esquerda. É importante assinalar que a paciente relatava a presença de edema de membros inferiores assimétrico mais acentuado em membro inferior esquerdo, e que os sintomas de náuseas, vômitos e escotomas visuais poderiam estar associados a um período de provável intoxicação digitalica.

Após a realização dos exames complementares solicitados para a investigação do caso, observamos os seguintes achados de relevância: 1) nos exames laboratoriais, a presença de elevação do hematócrito, hiponatremia com hipocalemia; 2) no ECG, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita associada à presença de extra-sístoles ventriculares; 3) na radiografia de tórax, a presença de cardiomegalia, sem menção à presença de congestão pulmonar.

O ecocardiograma demonstrava a presença de hipertensão pulmonar com sinais de disfunção cardíaca de câmaras direitas, na ausência de comprometimento ventricular esquerdo.

Nesse momento, podemos elaborar hipóteses clínicas que expliquem os achados clínicos e dos exames complementares.

## Correlação Anatomoclínica

A paciente apresentava, em seu conjunto, insuficiência cardíaca direita secundária à hipertensão pulmonar. Na sua história clínica não vemos nenhuma queixa pulmonar que nos leve a crer na presença de *cor pulmonale* a partir de doenças do parênquima pulmonar, como pode ainda ser evidenciado pela presença de radiografia de tórax normal com relação ao parênquima, pela ausência de tabagismo ou de história clínica de broncoespasmo.

Assim, as principais causas de hipertensão pulmonar no adulto, na ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica, são: tromboembolismo pulmonar crônico, fibrose intersticial, apnéia do sono e síndrome da hipoventilação do obeso<sup>1</sup>.

A paciente possuía importantes fatores de risco para a ocorrência de embolia de pulmão, a saber: hipertensão, obesidade e idade avançada, conforme observado nos estudos epidemiológicos de tromboembolismo pulmonar. Não verificamos a presença de história clínica compatível com síndrome de hipercoagulabilidade com eventos trombóticos de repetição, apesar de somente podermos descartar essa associação com uma investigação laboratorial específica para as trombofilias mais prevalentes na população geral, que são o fator V de Leyden, hiper-homocisteinemia, e síndrome de anticorpo antifosfolípide, além das menos prevalentes, como a deficiência de antitrombina III, proteínas C e S. Não verificamos, também, a utilização, por parte da paciente, de alguma forma de reposição hormonal com estrógenos e progestágenos que, isolados, ou associados ao tabagismo, se constituem em importante fator de risco para tromboembolismo venoso<sup>2</sup>. Aparentemente, a paciente não apresentava nenhuma queixa específica ou sinal ao exame físico que nos fizesse pensar na presença de uma neoplasia associada, que também se constitui em fator de risco para a ocorrência de tromboembolismo venoso.

A paciente não relatava em sua história clínica sintomas compatíveis com episódio de embolia pulmonar aguda, porém isso não descarta a sua ocorrência, uma vez que esse evento pode ocorrer na ausência de sintomas e que a embolia sintomática frequentemente é subdiagnosticada. Os pacientes com frequência se apresentam tardiamente no curso da doença, em geral com sintomas relacionados à progressão da hipertensão pulmonar nesse período, que pode estar associada à embolia pulmonar recorrente ou à trombose *in situ* da artéria pulmonar. Sem intervenção, a sobrevida é baixa e proporcional ao grau de hipertensão pulmonar no momento do diagnóstico.

A investigação clínica do tromboembolismo pulmonar crônico envolve a realização de ecocardiograma, cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão, Doppler de membros inferiores, angiotomografia pulmonar e, em alguns casos, arteriografia pulmonar. Esse cenário clínico é compatível com a apresentação clínica da paciente no momento de sua avaliação inicial, ressaltando-se, ainda, o fato de ela ter apresentado edema assimétrico de membros inferiores, que pode ser evidência de trombose venosa profunda em algum momento de sua história pregressa.

A síndrome de hipoventilação do obeso, conhecida ainda como síndrome de Pickwick, também se constitui em causa de hipertensão pulmonar. É resultante de uma combinação de mecânica ventilatória alterada com a sobrecarga de trabalho

imposta ao tórax pela presença da obesidade, freqüentemente associada à presença de apnéia obstrutiva do sono. A paciente apresentava obesidade mórbida com índice de massa corpórea acima de 40, conforme pode ser constatado no peso relatado na internação subsequente no pronto-socorro; portanto, a síndrome de hipoventilação do obeso deve ser considerada como importante suspeita diagnóstica que justifique a presença de hipertensão pulmonar crônica<sup>3</sup>.

A síndrome de apnéia obstrutiva do sono caracteriza-se pela presença de um índice de apnéia (parada da respiração por pelo menos 10 segundos), hipopnéia (diminuição do fluxo de ar com queda na saturação de oxigênio de pelo menos 4%) superior a cinco por hora, associada a hipersonolência diurna e a sintomas de cefaléia, fadiga diurna, diminuição cognitiva, déficit de memória, inabilidade para concentração, mudanças de humor. Pode, ainda, estar associada à presença de arritmias cardíacas, hipertensão pulmonar, *cor pulmonale*, insuficiência cardíaca e eritrocitose secundária. Fatores de risco para apnéia do sono incluem obesidade, circunferência cervical aumentada, anormalidades craniofaciais, hipotireoidismo e acromegalia. A investigação é complexa e envolve a realização de estudo de polissonografia, não disponível na maioria das instituições. A suspeita de apnéia deve ser realizada nos pacientes que são obesos, hipertensos e roncadores habituais e hipersonolentos. Em seus achados laboratoriais a paciente apresentava eritrocitose com hematócrito próximo de 60%, o que nos faz pensar que algum grau de hipoxemia poderia estar ocorrendo ao sono, repouso ou atividade física<sup>3</sup>. Nos dados apresentados, não são verificadas as queixas de roncos e hipersonolência diurna, por parte da paciente, porém freqüentemente esses dados devem ser foco de investigação direcionada para a suspeita clínica e a maioria dos médicos não destaca atenção necessária à sua pesquisa. Assim, é possível que a paciente pudesse apresentar a hipertensão pulmonar como consequência de apnéia do sono<sup>4</sup>.

Na sua evolução a paciente apresentou fibrilação atrial, sendo submetida inicialmente a anticoagulação, porém sem ser atingidos níveis efetivos nos dois meses subsequentes, até apresentar-se em nosso pronto-socorro com um quadro clínico de evolução mais aguda.

O quadro clínico de aparecimento súbito teve início dia 5 de junho com sintomas de dispnéia intensa, acompanhados de cianose, seguidos nos dias subsequentes por dor torácica, piora progressiva da dispnéia e do edema de membros inferiores. À entrada no pronto-socorro foi caracterizada a presença de insuficiência respiratória hipoxêmica grave, com necessidade de suporte ventilatório não-invasivo, além da presença de insuficiência renal e acidose mista. Foi iniciado tratamento com dobutamina e anticoagulação endovenosa com heparina<sup>5</sup>.

Esse quadro agudo é consistente com embolia de pulmão com importante repercussão respiratória e hemodinâmica e a posterior necessidade de utilização de agentes vasoativos ou com a própria evolução em falência cardíaca secundária a hipertensão pulmonar crônica. O ecocardiograma realizado demonstrou disfunção importante de câmaras cardíacas direitas, com elevação acentuada da pressão estimada da artéria pulmonar, em relação ao ecocardiograma prévio. Tais achados podem ser representativos da ocorrência de

um novo episódio de embolia pulmonar no contexto de tromboembolismo pulmonar crônico ou apenas reflexo da piora da hipertensão pulmonar secundária a hipoxemia com vasoconstrição pulmonar<sup>5</sup>. A cintilografia pulmonar foi realizada após nove dias do episódio agudo e o seu resultado deve ser interpretado com reservas, pois a sensibilidade para o diagnóstico de embolia pulmonar cai progressivamente com o passar dos dias a partir do início do quadro. Ainda assim, o resultado pode ser interpretado como compatível com um provável infarto pulmonar ou pneumonia, não sendo conclusivo com a possibilidade de embolia pulmonar. Portanto, a confirmação de embolia necessitaria uma investigação adicional com tomografia pulmonar ou arteriografia.

A confirmação de um novo episódio de embolia pulmonar teria sido muito importante para a paciente, uma vez que está demonstrado o benefício da trombólise nos casos de embolia pulmonar com instabilidade hemodinâmica até 14 dias da ocorrência do evento. Mais recentemente, a trombólise vem sendo advogada para os casos de embolia pulmonar com disfunção de ventrículo direito sem instabilidade hemodinâmica<sup>6</sup>.

A paciente terminou por evoluir com a ocorrência de pneumonia e posteriormente choque séptico com progressiva falência de órgãos que são complicações freqüentes em pacientes graves internados em UTI recebendo suporte intensivo. O desfecho clínico da paciente pode ser considerado esperado e com alta probabilidade de que viesse a acontecer, independentemente da causa de descompensação aguda ou do tratamento instalado, podendo ser decorrente isoladamente da falência cardíaca. Uma intervenção que talvez pudesse ter evitado a evolução da paciente para o evento final teria sido a investigação direcionada para as hipóteses clínicas aqui levantadas ainda ambulatorialmente com as intervenções adequadas. Em pacientes com tromboembolismo pulmonar crônico e documentação de trombos em árvore pulmonar proximal, a realização de tromboendarterectomia é capaz de melhorar a pressão pulmonar, a classe funcional da insuficiência cardíaca e talvez a sobrevida.

Os pacientes com apnéia do sono apresentam importante melhora da qualidade de vida com a utilização de CPAP e acredita-se que tal terapia seja capaz de reverter ou diminuir a progressão das comorbidades associadas à apnéia do sono.

Por fim, o tratamento agressivo da obesidade, doença cada vez mais prevalente em nossa população e que envolve a utilização de muitos recursos e freqüentemente uma abordagem multidisciplinar com médicos, nutricionistas, psicólogos e, em casos extremos, até a realização de cirurgias com intuito de diminuir a capacidade do estômago, teria sido muito importante, para evitar a evolução da paciente com o quadro clínico relatado.

**Dr. Gustavo Ferreira Gouveia**

### Hipótese diagnóstica

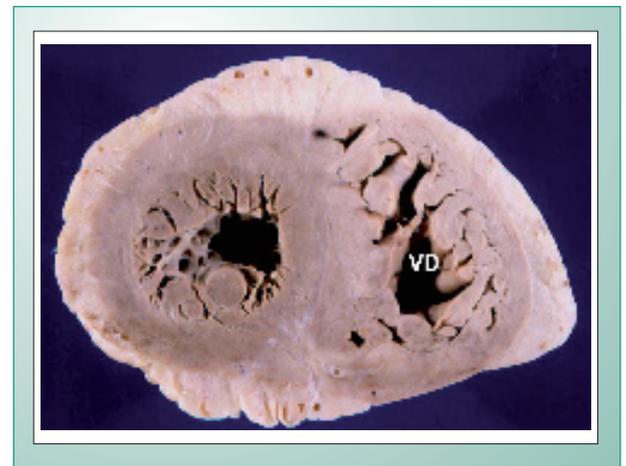
Tromboembolismo pulmonar agudo; *cor pulmonale* por hipertensão arterial pulmonar por tromboembolismo de repetição.

**Dr. Gustavo Ferreira Gouveia**

### Necropsia

Paciente apresentando obesidade acentuada. O coração pesou 600g, havendo aumento das câmaras cardíacas direitas, com hipertrofia ventricular (Fig. 3). O septo atrial era íntegro. Na artéria pulmonar direita e no segmento inicial dos ramos hilares notavam-se placas ateroscleróticas e grande tromboembolo suboclusivo, fortemente aderido ao endotélio (Fig. 4), cujo exame histológico evidenciou áreas recentes e outras em adiantada organização. Os pulmões pesaram 930g, havendo extensa hemorragia alveolar recente, áreas de deposição de pigmento hemossiderótico e tromboembolos recentes e organizados na microcirculação (Fig. 5). Notou-se ainda a presença de broncopneumonia focal no lobo superior direito. Havia necrose tubular aguda renal, focos de pancreatite aguda e de infarto subendocárdico recente do ventrículo esquerdo, associados a alterações morfológicas hepáticas secundárias a choque hemodinâmico. A aterosclerose da aorta era de grau discreto/moderado e havia calcificação da parede das artérias coronárias, porém sem obstruções significativas. Foram achados de necropsia colecistite crônica calculosa e múltiplos leiomiomas uterinos, intramurais e subserosos, medindo o maior deles 5,5 cm.

**Dr. Luiz Alberto Benvenuti**



**Fig. 3 -** Corte transversal dos ventrículos, com evidente hipertrofia do ventrículo direito (VD).

### Diagnósticos anatomopatológicos

Tromboembolismo suboclusivo em organização da artéria pulmonar direita; hipertensão pulmonar por tromboembolismo de repetição; *cor pulmonale*; tromboembolismo recente da microcirculação pulmonar e choque hemodinâmico (causa do óbito); obesidade mórbida; colecistite crônica calculosa; leiomiomas uterinos múltiplos.

**Dr. Luiz Alberto Benvenuti**

### Comentários

Trata-se de paciente portadora de obesidade mórbida e hipertensão pulmonar por tromboembolismo de repetição, havendo grande tromboembolo suboclusivo em organização na artéria pulmonar direita. Em virtude da hipertensão

## Correlação Anatomoclínica

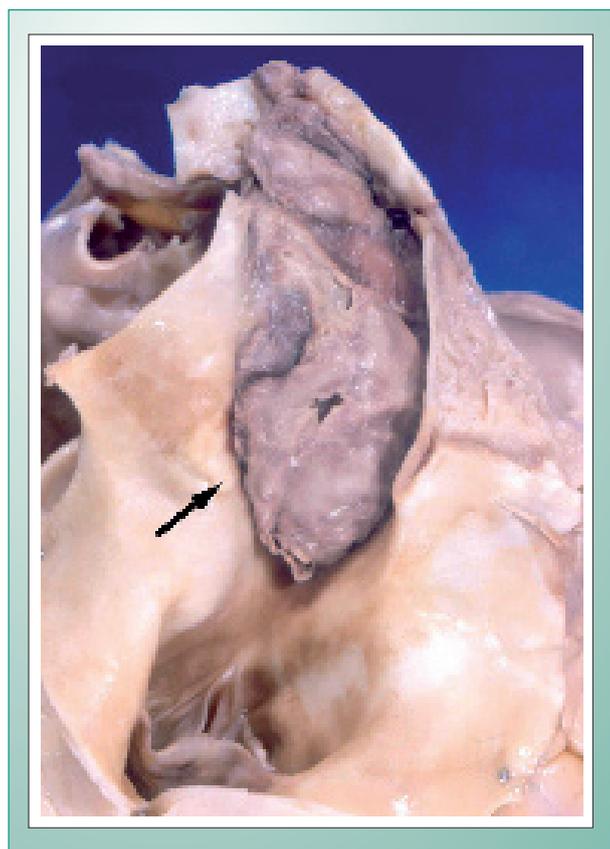


Fig. 4 - Grande tromboembolo suboclusivo na artéria pulmonar direita, fortemente aderido ao endotélio (seta).

pulmonar a paciente desenvolveu *cor pulmonale*, com hipertrofia do ventrículo direito. A causa terminal do óbito foi choque hemodinâmico por tromboembolismo recente da microcirculação pulmonar.

A obesidade é cada vez mais freqüente nas sociedades industrializadas, estando associada a uma série de comorbidades, como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica e doença cardiovascular<sup>7</sup>. Quando acentuada pode acarretar hipertensão pulmonar crônica e *cor pulmonale*, pela dificuldade ventilatória e hipoxemia crônica<sup>3</sup>. Entretanto, como é considerada fator de risco para trombose venosa profunda<sup>8</sup>, pode estar associada a tromboembolismo pulmonar crônico de repetição, como no presente caso. Pela gravidade da doença

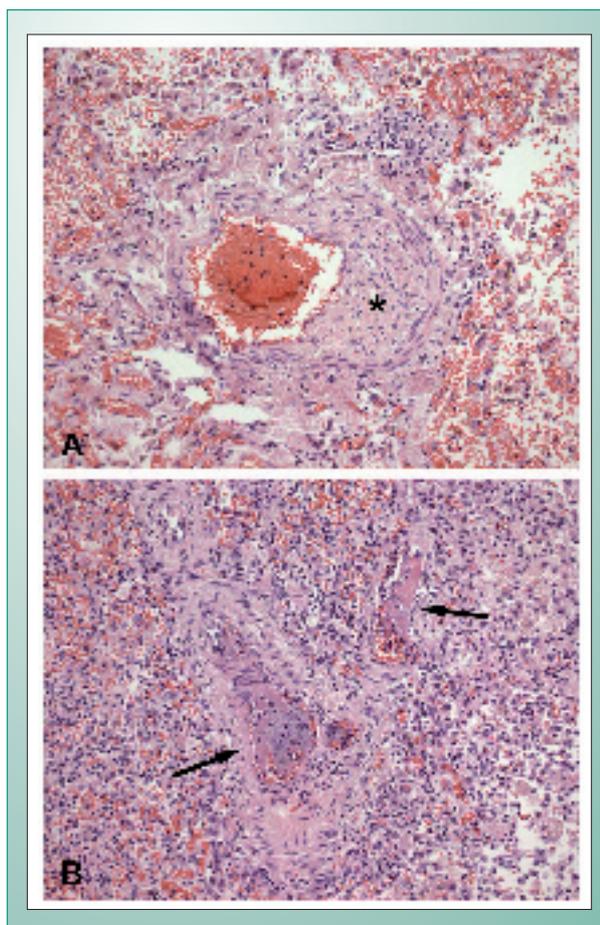


Fig. 5 - Aspectos histológicos da microcirculação pulmonar. A) espessamento intimal excêntrico de arteríola, sugestivo de tromboembolo organizado (asterisco); B) tromboembolos fibrinosos recentes em arteríolas apresentando hipertrofia da parede (setas). Hematoxilina-eosina, fotografado com objetiva de 20 X.

tromboembólica crônica pulmonar e pela presença de grande tromboembolo suboclusivo na artéria pulmonar direita, uma interessante opção terapêutica para essa paciente teria sido a tromboendarterectomia pulmonar, procedimento cirúrgico que tem apresentado bons resultados<sup>5</sup>. A obesidade é também fator de risco para colecistite crônica calculosa e leiomioma uterino, condições patológicas presentes no caso em discussão.

**Dr. Luiz Alberto Benvenuti**

## Referências

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
2. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
3. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 948-56.
4. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002; 347: 498-504.
5. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Ben-Yehuda O, Knowlton KU, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004; 22: 453-66.
6. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50.
7. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 968-76.
8. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-80.