

## Avaliação da Hipertrofia da Camada Média nos Pacientes com Embolia Pulmonar: Estudo Anatomopatológico

*Medial Hypertrophy in Patients with Pulmonary Embolism: Anatomopathological Study*

Renato Tambellini Arnoni, Fábio Biscegli Jatene, Wanderley Marques Bernardo, Vera Demarchi Aiello, Tanas Jatene, Rosângela Monteiro, Lea Maria Macruz Demarchi

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP – São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Objetivo:** Comparar a resposta arterial dos casos de embolia aguda e crônica, procurando associar o remodelamento isquêmico pulmonar à evolução para cronicidade.

**Métodos:** Análise retrospectiva de 61 casos de necropsia de pacientes que evoluíram a óbito no Instituto do Coração (31 casos de embolia pulmonar e 30 casos de infarto agudo do miocárdio). Foram obtidas lâminas de tecido pulmonar de todos os casos e análise qualitativa e quantitativa (mensuração da espessura da camada média das artérias).

**Resultados:** A análise qualitativa permitiu diferenciar os casos de embolia do grupo controle, caracterizando os dois grupos e definindo a escolha adequada do grupo controle. Houve predomínio das alterações nos pacientes com embolia (edema e inflamação alveolar, infarto, vasoconstrição, proliferação intimal concêntrica, presença de trombo). A análise quantitativa demonstrou porcentagem de espessura da camada média mais elevadas nos casos de embolia do que no grupo controle; dentre os casos de embolia não houve diferença nas artérias intra (agudo – 19,74 e crônico – 20,04) e pré-acinares (agudo – 18,85 e crônico – 18,68).

**Conclusão:** A ausência de diferença entre os grupos com embolia e os valores mais elevados de porcentagem de espessura nas artérias da periferia permite concluir que a resposta vascular é mais intensa e se inicia nessas artérias. (Arq Bras Cardiol 2007;88(6):660-666)

**Palavras-chave:** Arteriopatias obstrutivas, embolia pulmonar/fisiopatologia, tromboembolismo.

### Summary

**Objective:** To compare the arterial response of cases of acute and chronic embolism, seeking to associate ischemic pulmonary remodeling with progression to chronicity.

**Methods:** Retrospective analysis of 61 necropsies of patients who died in the Instituto do Coração (31 cases of pulmonary embolism and 30 cases of acute myocardial infarction). Slides of pulmonary tissue were obtained from all cases and analyzed qualitative and quantitatively (medial thickness measurement).

**Results:** Qualitative analysis enabled the differentiation between cases of embolism and the control group, thus characterizing the two groups and defining the adequate choice of the control group. The alterations predominated in patients with embolism (alveolar inflammation and edema, infarction, vasoconstriction, concentric intimal proliferation, presence of thrombus). Quantitative analysis demonstrated higher percent medial thickness in the cases of embolism than in the control group; among the cases of embolism, no differences in intra (acute – 19.74 and chronic – 20.04) and pre-acinar (acute – 18.85 and chronic – 18.68) arteries were observed.

**Conclusion:** The lack of difference among the groups with embolism and the higher values of percent medial thickness in the peripheral arteries allow the conclusion that the vascular response is more intense and starts in these arteries. (Arq Bras Cardiol 2007;88(6):584-589)

**Key words:** Arterial occlusive diseases; pulmonary embolism/physiopathology; thromboembolism.

### Introdução

O tromboembolismo pulmonar causado por obstrução de ramos arteriais pulmonares por êmbolos originados de outras partes do corpo apresenta elevada incidência. Estima-se a ocorrência de aproximadamente 600 mil casos/ano nos

Estados Unidos<sup>1</sup>. Essa afecção apresenta elevada letalidade, com 60 mil óbitos, a maioria na primeira hora. A embolia pulmonar é responsável por 0,27% a 0,40% das internações hospitalares<sup>2</sup>. Em virtude do aumento da coagulação sangüínea e de outros efeitos da gestação e do nascimento, a embolia pulmonar é a principal causa de óbito materno em países desenvolvidos<sup>3</sup>.

A embolia aguda pode acarretar um aumento transitório na pressão do território pulmonar, com tendência a resolução com a ausência do fator obstrutivo. No entanto, alguns fatores podem predispor essa elevação persistente da pressão:

Correspondência: Renato Tambellini Arnoni •  
Rua Jesuino Arruda, 318/121 - 04532-080 – São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: rarnoni@uol.com.br  
Artigo recebido em 3/12/06; artigo revisado recebido em 8/1/07; aceito em 9/1/07.

embolia prévia maciça, múltiplos episódios embólicos prévios, grande defeito de perfusão, idade jovem e embolia sem causa definida. A incidência de hipertensão pulmonar nos casos de embolia aguda são, respectivamente, para seis meses, um ano e dois anos: 1%, 3,1% e 3,8%<sup>4</sup>.

Vários estudos estão sendo desenvolvidos, recentemente, com o intuito de explicar a cronificação dos casos de embolia. Duas hipóteses vêm sendo estudadas com maior entusiasmo: a primeira considera a manutenção do fator oclusivo como fundamental para o desenvolvimento de resposta vascular pulmonar, caracterizada por hipertrofia da camada média; a segunda condiciona a hipertensão pulmonar a uma arteriopatia inicial, prévia, nesses pacientes que evoluíram de maneira desfavorável<sup>5,6</sup>.

O próprio diagnóstico histológico dos casos de embolia não é simples; o desaparecimento do êmbolo pela trombólise endógena, variação no tamanho do êmbolo, e a impossibilidade de diferenciação morfológica entre trombos embolizados para os pulmões e formados *in situ* dificultam esse diagnóstico. Trombos grandes em artérias pulmonares de maior calibre tendem a ser embólicos, à medida que não se observe doença na parede da artéria. O trombo primário é mais comum nos lobos superiores, enquanto os eventos tromboembólicos são mais comuns nos inferiores<sup>6,7</sup>.

As alterações no leito vascular pulmonar são características do remodelamento vascular, que consiste em alterações decorrentes de aumento pressórico tanto no leito venoso como arterial ou em virtude de fluxo sanguíneo elevado. A análise microscópica possibilita a verificação de injúria endotelial, presença de músculo em artérias não-musculares, proliferação intimal e hipertrofia da média<sup>8</sup>.

A arteriopatia secundária à trombose caracteriza-se, portanto, pela fibrose intimal, decorrente da migração de miofibroblastos para a camada elástica interna, podendo com o tempo ocasionar a oclusão da artéria acometida, presença do trombo (nem sempre identificável), recanalização do trombo, proliferação de canais capilares (resposta plexiforme), mais característica da hipertensão pulmonar, e hipertrofia da íntima<sup>6,9-12</sup>.

O objetivo deste estudo é comparar a resposta arterial dos casos de embolia aguda e crônica, procurando associar o remodelamento isquêmico pulmonar à evolução para cronificação.

## Métodos

Este trabalho foi realizado nos Laboratórios de Investigação Médica de Pesquisa em Cirurgia Torácica e de Anatomia Patológica do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

No estudo em questão, analisaram-se os casos com diagnóstico de embolia pulmonar aguda e crônica que foram a óbito no Instituto do Coração. Esses foram comparados a casos de óbito por infarto agudo do miocárdio, na tentativa de se localizar pacientes sem doença pulmonar prévia. Um primeiro grupo foi formado por casos de embolia pulmonar, e o outro, por pacientes que faleceram por infarto agudo do miocárdio. Grupo 1: pacientes falecidos de embolia pulmonar

(31 casos); grupo 2: pacientes falecidos pós – infarto agudo do miocárdio (30 casos)

O estudo baseou-se na análise de necropsias realizadas no Instituto do Coração pelo serviço de Anatomia Patológica. A seleção de casos foi feita por meio do banco de dados do Serviço, identificando-se as necropsias em cujo laudo havia a presença de embolia pulmonar para os casos do Grupo 1 e infarto do miocárdio para os casos do Grupo 2. Com esses resultados em mãos puderam ser avaliados os laudos de necropsias para correta identificação e seleção dos casos. Com isso, definiu-se metade da amostra do Grupo 1 como casos agudos, e metade, crônicos (desses, oito haviam sido submetidos a tromboembolectomia prévia). Já a seleção dos casos de infarto do miocárdio foi realizada por meio da leitura das necropsias, com exclusão daqueles em que havia menção a doença pulmonar crônica ou infecção pulmonar no laudo.

Uma vez selecionados os casos, foram preparadas as lâminas de pulmão e coradas com hematoxilina-eosina. Para que o caso fizesse parte do estudo era necessário que tivesse pelo menos dois cortes de pulmão passíveis de serem avaliados. Os cortes histológicos de pulmão foram, então, corados também com a técnica de Miller, facilitando a observação das fibras elásticas. Portanto, cada caso resultou em quatro cortes de pulmão (dois corados em hematoxilina-eosina, e dois, com a técnica de Miller).

Todas as lâminas foram vendadas de tal forma que o observador não sabia se o caso era de embolia ou não.

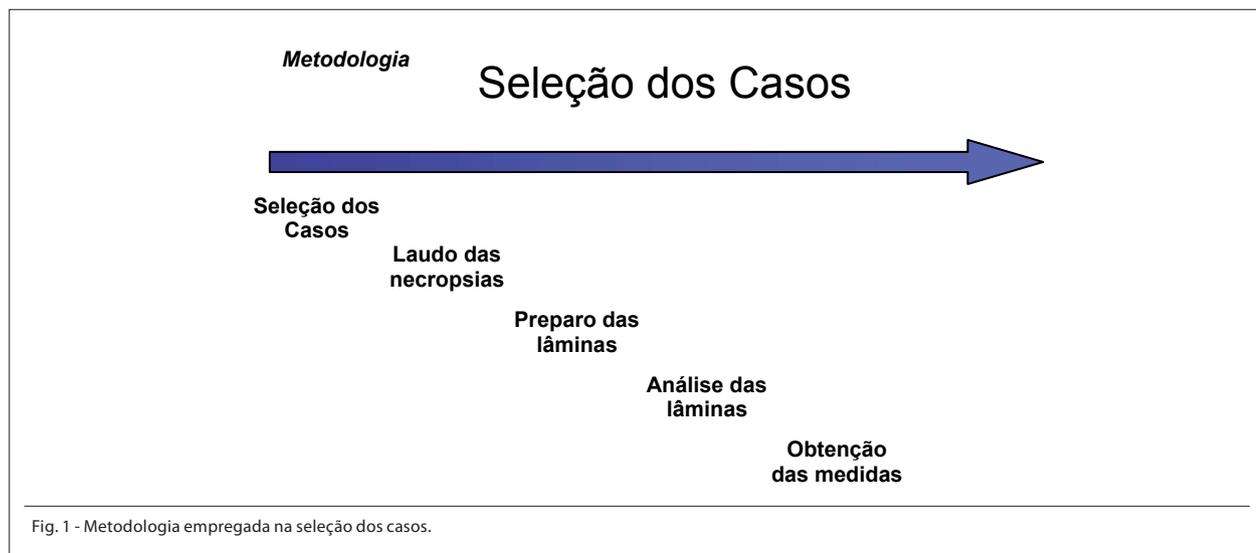
Com os 61 casos selecionados (16 embolia aguda, 15 embolia crônica e 30 controles), foi possível realizar-se a análise em microscópio óptico (Q500YW – Leica – UK), acoplado a analisador de imagem (Quantimet Q500YW – Leica – UK), utilizando aumentos que variaram de 2,5 vezes a 40 vezes.

As lâminas adquiridas foram analisadas de forma qualitativa e quantitativa (fig. 1).

Os cortes histológicos corados pela técnica de hematoxilina-eosina foram utilizados para a análise qualitativa, que se baseou na identificação da ocorrência de alteração no tecido pulmonar. Observou-se presença ou ausência da alteração. Os parâmetros qualitativos da circulação pulmonar que foram analisados: alteração da permeabilidade: edema e inflamação alveolar; injúria celular: infarto; alterações vasculares: vasoconstrição, proliferação intimal concêntrica, presença de trombo.

A análise quantitativa foi realizada com o analisador de imagens (Quantimet), que propiciou a realização de medidas nas paredes vasculares, com o intuito de determinar a presença de arteriopatia distal no leito pulmonar. Foram analisadas as artérias acinares e pré-acinares, sendo excluídas as artérias que não apresentavam nitidez de contornos (lâminas elástica interna e externa).

As seguintes estruturas vasculares foram avaliadas: diâmetro externo - menor diâmetro delimitado pela lâmina elástica externa da arteríola pulmonar; espessura da camada média - distância entre as lâminas elásticas externa e interna da arteríola pulmonar. Foram feitas duas medidas para cada arteríola, e realizada a média aritmética. porcentagem de



espessura da camada média (%EP):  $\%EP = (2 \times \text{espessura da camada média} / \text{diâmetro externo}) \times 100$  (fig. 2).

Dessa forma, foi possível a realização de comparação entre diferentes porções de um mesmo pulmão (porção pré-acinar e acinar) e de porções semelhantes de pulmões diferentes; bem como a análise da lesão tissular pulmonar com destruição do tecido pulmonar regional e seu leito arterial, característico dos quadros pulmonares hipertensivos.

Análise estatística - Todas as variáveis, qualitativas e quantitativas, foram avaliadas de maneira descritiva. As qualitativas foram calculadas e apresentadas em frequências e percentuais. Já para as variáveis quantitativas (diâmetro das artérias e percentuais de espessura da camada média) foram analisados os valores mínimo e máximo, assim como mediana, média, quartis, desvio padrão e erro padrão.

As variáveis qualitativas foram comparadas com utilização do teste exato de Fisher, enquanto as comparações entre as variáveis quantitativas foram realizadas por meio de modelos

pela equação de estimação generalizada com utilização de distribuição Gama, e comparações múltiplas. Utilizou-se como nível de significância para todos os testes realizados 5%.

## Resultados

As análises dos resultados obtidas durante o estudo em questão foram divididas em qualitativa e quantitativa.

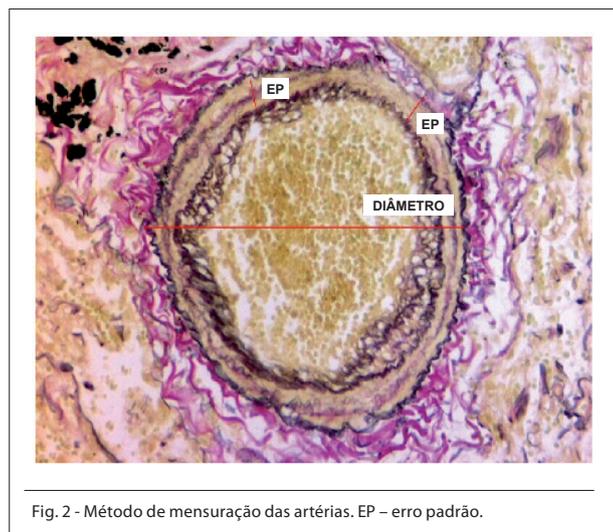
A avaliação qualitativa foi realizada mediante a observação global do corte de pulmão, com identificação da alteração histológica, sem a preocupação com o grau de acometimento pulmonar (edema, inflamação, infarto). As alterações vasculares, no entanto, foram avaliadas para cada uma das artérias presentes no corte de pulmão estudado, e apresentadas em percentual de acometimento, ou seja, percentual de artérias acometidas dentro do total estudado (vasoconstrição, proliferação intimal e trombo).

A análise quantitativa procedeu-se com a mensuração das artérias, conforme previamente descrito, utilizando-se as lâminas coradas com a técnica de Miller.

Análise qualitativa - Observou-se maior presença de edema nos casos de embolia aguda (100%), seguido dos casos crônicos (86,7%), e tal diferença se mostrou estatisticamente significativa. A inflamação ocorreu com maior frequência nos casos de embolia, tanto agudos quanto crônicos, porém observou-se também uma incidência elevada no grupo controle, com mais da metade dos casos apresentando algum grau de inflamação.

A incidência de infarto pulmonar mostrou-se significativamente maior nos pacientes com embolia aguda (infarto recente). Da mesma forma, os pacientes com quadro crônico apresentaram alterações compatíveis com infarto organizado em um maior número de casos. Os pacientes do grupo controle com infarto pulmonar foram aqueles que na decorrência do episódio cardíaco desenvolveram algum grau de infarto pulmonar associado, sendo este sempre um evento agudo (fig. 3).

Não se observou vasoconstrição no grupo controle.



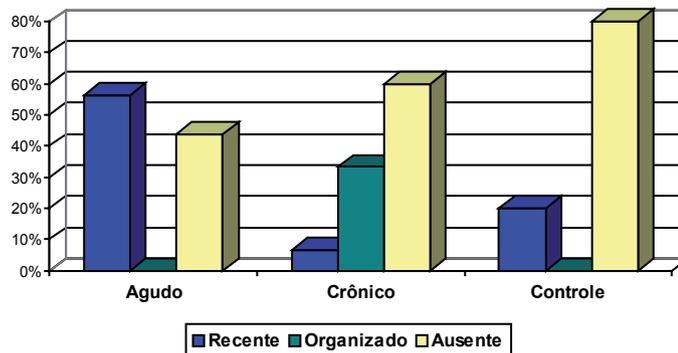


Fig. 3 - Incidência de infarto pulmonar nos três grupos avaliados.

Realizando-se a comparação entre grupos e tipos de artérias (intra-acinares e pré-acinares), notou-se maior incidência de vasoconstrição nos vasos pré-acinares (6,78 a mais nos vasos pré-acinares –  $p = 0,007$ ), e no grupo dos pacientes com embolia aguda, quando comparados aos com quadro crônico (11,26 maior –  $p = 0,011$ ) (tab. 1).

A proliferação intimal foi avaliada comparando-se os tipos de artérias e depois os grupo entre si, uma vez que o modelo de estimação utilizado demonstrou que ambos os fatores tinham influência na incidência desta alteração histológica ( $p = 0,006$ ). Quando analisado o tipo de artéria acometida: nos pacientes com embolia aguda e no grupo controle houve maior frequência de casos de proliferação intimal nos vasos pré-acinares do que nos vasos intra-acinares ( $p < 0,0001$ ). A incidência, apesar de mais elevada, nos casos de embolia crônica, não mostrou diferença entre os tipos de artérias.

Já a comparação dos diferentes grupos para artérias intra-acinares demonstrou um acometimento significativamente maior nos casos crônicos, quando comparados aos outros dois grupos: 36,69 vezes comparado ao grupo embolia aguda e 56,17 vezes comparado ao controle.

O mesmo se observou nas artérias pré-acinares, porém com diferença pouco menor que nas artérias intra-acinares.

Os grupos embolia aguda e controle não mostraram diferença no que diz respeito à proliferação intimal nas artéria pré-acinares; a alteração foi identificada apenas nas artérias de menor calibre (intra-acinares) (tab. 2).

Análise quantitativa - A análise quantitativa foi realizada em

Comparação	Dif média	EP dif media	p-valor
Pré/intra-acinar	6,7817	2,4969	0,007
Agudo/crônico	11,261	4,4385	0,011

Dif - diferença; EP - erro padrão.

Tabela 2 - Comparação das incidências de proliferação intimal nos diversos grupos

Comparação	Dif média	ep dif media	p-valor
Pré/intra-acinar - agudo	12,46	3,12	<0,0001
Pré/intra-acinar - crônico	1,70	5,07	0,738
Pré/intra-acinar - controle	19,86	2,94	<0,0001
Agudo/crônico - intra-acinar	-36,69	7,36	<0,0001
Agudo/controle - intra-acinar	19,47	4,63	<0,0001
Crônico/controle - intra-acinar	56,17	5,78	<0,0001
Agudo/crônico - pré-acinar	-25,93	7,21	0,0003
Agudo/controle - pré-acinar	12,07	6,31	0,056
Crônico/controle - pré-acinar	38,00	5,46	<0,0001

Dif - diferença; EP - erro padrão.

55 casos, com mensuração de 2.262 artérias. Foram excluídos os casos do grupo controle com infarto pulmonar associado.

As artérias foram caracterizadas de acordo com a sua localização: a) pré-acinar; b) intra-acinar.

Posteriormente, realizou-se a comparação dos pacientes de cada grupo pelos tipos de artérias e das artérias dentro de um mesmo grupo (equação de estimação generalizada com utilização de distribuição Gama, e comparações múltiplas).

Não se verificou diferença, no que diz respeito ao diâmetro das artérias nos três grupos (tab. 3).

Quando se observa o percentual de espessura (%EP) da

Tabela 3 - Diâmetro médio das artérias (µm)

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.
Agudo - intra-acinar	62,86	81,6	105,4	82,32	12,1	3,02
Crônico - intra-acinar	60,49	85,05	98,36	82,08	11,69	3,02
Controle - intra-acinar	63,98	77,56	108,4	78,88	9,04	1,65
Agudo - pré-acinar	167,62	270,42	707,43	336,65	171,69	42,92
Crônico - pré-acinar	193,99	241,41	537,26	302,12	105,2	27,16
Controle - pré-acinar	121,62	244,65	367,51	243,48	62,95	11,49

EP – erro padrão; DP – desvio padrão.

parede das artérias intra-acinares nos diferentes grupos pode-se concluir que: os valores nos grupos agudo e crônico são maiores que o grupo controle, demonstrando uma hipertrofia da camada média nesses dois grupos, porém não se observou diferenciação entre os grupos com embolia.

Já na análise do %EP os resultados foram semelhantes às artérias intra-acinares, com valores um pouco inferiores aos das artérias previamente citadas. Os grupos com embolia apresentaram maior espessura da parede, com %EP mais elevados, conseqüentemente (tab. 4).

Comparação do percentual de espessura entre os grupos e tipos de artérias - Na comparação dos pacientes dos diferentes grupos e os tipos de artérias analisadas (pré- e intra-acinar), em relação aos seus percentuais de espessura, o modelo demonstrou que cada um dos parâmetros avaliados individualmente apresenta significância estatística, quanto à presença de diferença entre os pacientes. A análise conjunta dos fatores estabeleceu que a associação da localização da artéria e grupo do paciente não apresentou significância estatística.

A análise pormenorizada dessa relação evidenciou uma elevação constante do %EP nas artérias pré-acinares comparadas às artérias intra-acinares, sempre 1,09 vezes maior.

Na comparação entre os grupos (agudo, crônico e controle) observou-se ausência de diferença entre os pacientes com embolia (agudo e crônico). Quando esses dois grupos foram comparados individualmente com o grupo controle, verificou-se que o percentual de espessura deles era aproximadamente seis vezes maior, com  $p < 0,0001$  (fig. 4).

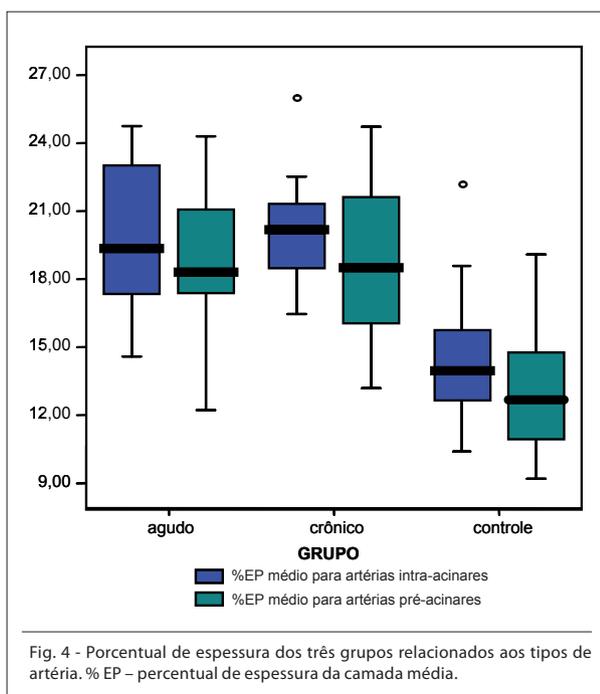


Fig. 4 - Percentual de espessura dos três grupos relacionados aos tipos de artéria. % EP – percentual de espessura da camada média.

## Discussão

A organização dos coágulos em tecido fibroso é associada ao desaparecimento da íntima e infiltração da camada média dos vasos arteriais. Essas lesões são parcialmente

Tabela 4 - Percentual de espessura médio

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.
Agudo - intra-acinar	14,65	19,25	24,66	19,74	3,33	0,83
Crônico - intra-acinar	16,54	20,07	25,83	20,04	2,45	0,63
Controle - intra-acinar	10,56	13,96	22,15	14,41	2,39	0,44
Agudo - pré-acinar	12,33	18,38	24,22	18,85	3,09	0,77
Crônico - pré-acinar	13,29	18,55	24,65	18,68	3,45	0,89
Controle - pré-acinar	9,32	12,85	19,08	13,16	2,49	0,45

EP – erro padrão; DP – desvio padrão.

repermeabilizadas no nível dos grandes troncos, porém permanecem ocluídos nos óstios dos ramos colaterais.

A redução do calibre das artérias em virtude do espessamento (hipertrofia) da camada média se inicia no nível do segmento intrapericárdico da artéria pulmonar, torna-se progressivamente maior à medida que se direciona às artérias segmentares, eventualmente ficando, essas, ocluídas<sup>5</sup>.

A evolução para cronificação acarreta na ocorrência de espessamento intimal fibrótico ou celular, acompanhado de obstrução da luz de pequenas artérias, podendo coexistir com trombos recanalizados ou com a presença de lesão plexiforme.

Os casos de embolia aguda podem evoluir de duas formas: resolução do quadro ou cronificação. O último pode se associar a quadro hipertensivo pulmonar. A resolução ocorre decorrente da ação fibrinolítica local, com reabsorção dos coágulos e completa renovação do leito vascular arterial pulmonar. Normalmente, a resolução do quadro embólico se finaliza no transcorrer de semanas<sup>5,13-16</sup>.

Em alguns casos não ocorre a reabsorção do trombo, que se torna um coágulo organizado. Isso se deve a alterações da hemostasia e fibrinólise, e à ocorrência de eventos embólicos recorrentes<sup>5,17</sup>.

Ainda hoje, não se sabe com certeza quais os casos que evoluirão para a cronificação; sabe-se que aqueles com pressão de artéria pulmonar superior a 40 mmHg no momento do evento agudo têm maior probabilidade de desenvolver cronificação do quadro pulmonar<sup>5,18,19</sup>. Remy-Jardin e cols.<sup>20</sup> demonstraram a presença de acometimento de maior área pulmonar nos pacientes que não apresentaram resolução completa do episódio agudo.

Os pacientes que desenvolveram cronificação do quadro pulmonar tinham alterações características de arteriopatia crônica, quando do início da apresentação do tromboembolismo.

Os casos crônicos podem evoluir com ausência de sintomas por um período, e seu reaparecimento se deve à ocorrência de trombose local, em virtude do baixo fluxo sanguíneo regional, secundário à obstrução da artéria pulmonar ou ao

desenvolvimento de arterite em leito vascular não obstruído. Essa seqüência de eventos também explica a piora progressiva da hipertensão pulmonar, naqueles casos em que não há resolução do quadro embólico inicial<sup>5</sup>.

Algumas evidências levam a crer em outras possibilidades envolvidas na cronificação da embolia pulmonar e na piora da hipertensão pulmonar: recorrência do tromboembolismo ou trombose in situ, remodelamento de artérias pulmonares pequenas (distais) em áreas não ocluídas, semelhante àquilo que ocorre nos casos de hipertensão pulmonar primária. Tais evidências têm suporte nas seguintes teorias<sup>6,21-23</sup>: 1) baixa correlação entre extensão da obstrução central e o grau de hipertensão pulmonar; 2) progressão da hipertensão pulmonar em ausência de tromboembolismo recorrente; 3) evidência de redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar pós tromboendarterectomia de áreas não-ocluídas para área endarterectomizadas como resultado da elevada resistência no leito não-obstruído; 4) evidência histopatológica de vasculopatia pulmonar com hipertrofia da camada média, espessamento da camada íntima e lesões plexiformes; 5) persistência da hipertensão pulmonar apesar da tromboendarterectomia satisfatória.

Em estudo prévio Yi e cols.<sup>9</sup> apresentaram valor do percentual de espessura de casos de embolia crônica; estando esse em torno de 10. O valor não se mostrou diferente nas diversas porções das artérias analisadas. Neste estudo, observaram-se valores mais elevados para os percentuais de espessura da camada média, em torno de 19 nas artérias de menor calibre e 18,5 nas de maior calibre. Em média, os valores foram 1,09 vezes maiores para as artérias intra-acinares.

A ausência de diferença entre os grupos com embolia e os valores mais elevados de percentual de espessura nas artérias da periferia permite concluir que a resposta vascular é mais intensa e se inicia nessas artérias; podendo essas não estarem relacionadas à obstrução ao fluxo sanguíneo, mas sim à isquemia resultante dessa obstrução, uma vez que a resposta é semelhante nos casos agudos e crônicos.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Referências

1. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263 (20): 2753-9.
2. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, Petrino M, Savarapu P, Furlong JW, et al. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a community/teaching general hospital. *Chest*. 2002; 121 (3):802-5.
3. Kadlecsek S, Rizi RR. New diagnostic testes for pulmonary emboli. *Acad Radiol*. 2005; 12 (2): 133-5.
4. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350 (22): 2257-64.
5. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004; 23 (4): 637-48.
6. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000; 15 (3): 440-8.
7. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary tromboembolism. *Chest*. 1995; 107 (Supl. 1): S10-7.
8. Riley DJ. Vascular remodeling. In: Crystal RG, West JB (eds). *The Lung*. New York: Raven Press Ltd.; 1991. p. 1189-98.
9. Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1577-86.
10. Naeije R, Dorfmueller P. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension.

- Eur Respir Mon. 2003; 27: 191-203.
11. Fishman AP. Changing concepts of the pulmonary plexiform lesion. *Physiol Res.* 2000; 49(5): 485-92.
  12. Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. *Cleve Clin J Med.* 2003; 70 (Suppl 1): S2-8.
  13. Tow DE, Wagner HN. Recovery of pulmonary arterial blood flow in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1967; 276 (19): 1053-9.
  14. Secker-Walker RH, Jackson JA, Goodwin J. Resolution of pulmonary embolism. *BMJ.* 1970; 4: 135-9.
  15. Fred HL, Axelrad MA, Lewis JM, Alexander JK. Rapid resolution of pulmonary thromboemboli in man: an angiographic study. *JAMA.* 1966; 196 (13): 1137-9.
  16. Wechsler BM, Karlson KE, Summers DN, Krasnow N, Garzon AA, Chait A. Pulmonary embolism: influence of cardiac hemodynamics and natural history on selection of patients for embolectomy and inferior cava ligation. *Surgery.* 1969; 65 (1): 182-90.
  17. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 1996; 9 (2): 356-63.
  18. De Soyza ND, Muphy ML. Persistent post-embolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1972; 62 (6): 665-8.
  19. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982; 81 (2): 151-8.
  20. Remy-Jardin M, Louveigny S, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Bauchart JJ, et al. Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology.* 1997; 203 (1): 173-80.
  21. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med.* 1997; 38 (6): 980-3.
  22. Moser KM, Metersky ML, Auger WR, Fedullo PF. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest.* 1993; 104: 1441-4.
  23. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103 (3): 685-92.