

ARRITMIAS DE REPERFUSÃO NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

MARIA CECÍLIA SOLIMENE, GIOVANNI BELLOTTI, JOSÉ ANTONIO FRANCHINI RAMIRES,
LÉLIO ALVES DA SILVA, EDUARDO ARGENTINO SOSA, FULVIO PILEGGI

Os distúrbios do ritmo cardíaco de um grupo de 20 pacientes (grupo R) submetidos à trombólise intracoronária, após o uso de estreptoquinase, foram comparados com os que ocorreram em um grupo de 12 pacientes (grupo C), portadores de infarto agudo do miocárdio e submetidos à terapêutica convencional. Na admissão hospitalar, todos os pacientes foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua pelo sistema Holter, durante 24 horas.

Em 15 (75%) dos pacientes do grupo R foram observadas arritmias. Dois casos tiveram bradicardia sinusal isolada, seis tiveram bradicardia sinusal e arritmias ventriculares e sete, apenas arritmias ventriculares.

A irritabilidade ventricular devida à oclusão coronária prévia à trombólise parece ser fator predisponente às arritmias de reperfusão. Setenta por cento (14) dos pacientes do grupo R tiveram arritmias ventriculares antes da reperfusão e 79% (11) deles apresentaram o mesmo tipo de arritmias ventriculares durante o procedimento e 71% (10) desses mesmos pacientes mostraram as mesmas arritmias no período tardio. Não se observou diferença quanto à incidência e tipos de arritmias ventriculares entre os grupos R e C, sendo de 65% e 95% para extra-sístoles ventriculares, 50% e 64% para taquicardia ventricular e 10% e 9% para fibrilação ventricular, respectivamente.

A bradicardia sinusal predominou no grupo R (8/20 pacientes) em relação ao grupo C (1/22 pacientes). Entretanto, essa arritmia ocorreu apenas durante a reperfusão no grupo R. Esses dados sugerem que a bradicardia sinusal poderia ser a arritmia mais relacionada com a reperfusão do miocárdio isquêmico.

Em 1935, Tennant e Wiggers¹ demonstraram, experimentalmente, que reperfusão súbita do miocárdio agudamente isquêmico levava ao aparecimento de arritmias ventriculares malignas, especialmente a fibrilação ventricular. Posteriormente, Harris e Roas² observaram que as arritmias ventriculares surgiam não só durante a oclusão arterial coronária, como também após a reabertura do vaso.

Em clínica, o estudo das arritmias que ocorrem durante a reperfusão, no infarto agudo do miocárdio, foi possível após a introdução da técnica da recanalização da artéria coronária através de substâncias trombolíticas³. Relatos anteriores⁴⁻¹⁴ discutiram a incidência, tipos e significado clínico dos distúrbios do ritmo que surgiam durante a reperfusão do miocárdio, mencionando possíveis mecanismos de desencadeamento dessas arritmias. Entretanto, nenhum

deles mostrou se havia relação entre as arritmias da fase de reperfusão com aquelas que podem surgir durante a fase de oclusão arterial. Assim, ainda não se sabe se as arritmias que surgem durante a reperfusão do miocárdio isquêmico representam um marco da abertura arterial ou se, simplesmente, traduzem uma exacerbação das alterações eletrofisiológicas já presentes na zona isquêmica durante a oclusão coronária.

O presente estudo teve como objetivo analisar as alterações do ritmo cardíaco que surgem antes, durante e após a reperfusão coronária, em pacientes na fase aguda do infarto do miocárdio submetidos ao tratamento trombolítico por infusão intracoronária de estreptoquinase. Paralelamente, foram analisadas as arritmias que ocorreram em pacientes com infarto submetidos à terapêutica convencional.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados dois grupos de pacientes.

I - O grupo reperfusão (R) constituiu-se de 20 pacientes, 17 do sexo masculino e três do feminino, com idade média de 53 ± 10 anos, submetidos à trombólise coronária bem-sucedida após o primeiro episódio de infarto do miocárdio. Esses pacientes foram selecionados de um grupo inicial de 95 pacientes (82% com reperfusão bem-sucedida); os 20 casos foram submetidos à angioplastia coronária imediatamente após a reperfusão e, duas semanas após, um novo estudo angiográfico revelou artérias recanalizadas pérvias. Todos os pacientes apresentaram precordialgia típica, com duração maior que 30 minutos; ao eletrocardiograma houve o aparecimento de novas ondas Q e ou supradesnívelamento do segmento ST maior ou igual a 2 mm, em três ou mais derivações. Imediatamente após a admissão hospitalar, todos os pacientes foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua pelo sistema Holter^{15,16}, durante 24 h. Obtido o consentimento dos pacientes, foi realizada a cinecoronariografia e a terapêutica fibrinolítica. Em todos os casos, o tempo decorrido entre o início do quadro doloroso e a instituição da terapêutica foi menor que seis horas. Não foram administradas drogas antiarrítmicas nesses pacientes antes da fibrinólise; apenas analgésicos foram utilizados para o alívio da dor.

II - O grupo-controle (C) constituiu-se de 22 pacientes na fase aguda do infarto, sendo 18 do sexo masculino e quatro do feminino. Esses pacientes também foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua pelo sistema Holter, durante 24 h, desde a admissão hospitalar. Em dez, o infarto era de parede anterior e, em 12, inferior. A idade média foi de 58 ± 8 anos. Esse grupo foi estudado antes da aprovação do procedimento da reperfusão e fazia parte de um protocolo de estudo que visava à análise das correlações entre as arritmias ventriculares e o número de artérias coronárias com lesões críticas e a função ventricular. Todos foram submetidos à cinecoronariografia antes da alta hospitalar, mediante consentimento prévio.

Ambos os grupos eram comparáveis quanto ao sexo, idade, localização do infarto e tempo decorrido entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar e todos os pacientes mostraram oclusão da artéria relacionada com o infarto. Entretanto, 86,5% dos pacientes do grupo C tinham lesões críticas (> 80%) em duas (32%) ou três (54,5%) artérias, enquanto 65% do grupo R eram uniarteriais. A fração de ejeção foi, significativamente, menor no grupo C ($40 \pm 15\%$) em relação ao grupo R ($53 \pm 13\%$).

Ambos os protocolos foram aprovados pela Comissão Científica do Instituto do Coração.

Estudo eletrocardiográfico - para a análise das

arritmias, foram utilizados os seguintes aparelhos: 1) gravadores da "Del Mar Avionics - 445A", com registro de duas derivações; 2) analisador da "Del Mar Avionics - 66B", com dois canais de leitura, programado para a quantificação dos batimentos totais e identificação e quantificação das extra-sístoles ventriculares (EV), isoladas ou acopladas e episódios de taquicardia ventricular (TV). No grupo R, as gravações eletrocardiográficas foram analisadas em três períodos consecutivos: 1) antes da recanalização arterial (período inicial, que variou entre 30 e 90 min); 2) durante a reperfusão; 3) após o procedimento (período tardio, até completar as 24 h). O 2.º período - reperfusão, foi considerado durante os 60 min que se seguiam à abertura da artéria; o registro do momento da recanalização arterial foi possível porque se administravam injeções de contraste a cada dez min durante a infusão de estreptoquinase ou quando surgia alguma arritmia, através de um dispositivo apropriado do gravador, esse momento era assinalado. No grupo C, procedeu-se à análise contínua nas 24 h.

A TV rápida foi definida como a sucessão de três ou mais batimentos ventriculares em frequência igual ou superior a 100/min, distinguindo-se a TV lenta pela frequência, entre 60 e 99 bpm.

Infusão de estreptoquinase (grupo R) - pelo estudo cineangiográfico, foi reconhecida a oclusão da artéria relacionada com o infarto, em todos os casos. Logo após o reconhecimento da oclusão, foi administrada injeção intracoronária de nitroglicerina e, a seguir, iniciada a infusão intracoronária de estreptoquinase, 2000 a 4000 unidades/min, durante 60 min. Pequenas quantidades de contraste eram administradas a cada dez min, até a recanalização. A média de tempo necessária para a abertura arterial foi de 26 ± 20 min.

Após a reperfusão, os 20 pacientes foram submetidos à angioplastia da artéria coronária recanalizada que mostrava, nesses casos, obstruções críticas (80 a 95% da luz do vaso).

Terminado o procedimento, os pacientes retornaram à Unidade Coronária, sendo medicados com dipiridamol (150 mg a cada 12 h), AAS (500 mg/dia) e nifedipina (10 mg a cada seis h), todos por via oral.

A cinecoronariografia realizada duas semanas após revelou que todas as artérias recanalizadas permaneciam pérvias.

No grupo C, a cinecoronariografia foi realizada antes da alta hospitalar (29.º dia após o infarto) e, nesses casos a artéria relacionada com o infarto permanecia ocluída.

Análise estatística - foram utilizados o teste "t" de Student, a distribuição do X^2 de Pearson e o teste U de Mann-Whitney, conforme a indicação para cada caso¹⁷. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

RESULTADOS

I - Grupo reperfusão (R)

Incidência das arritmias no período inicial - nesse período, 14 pacientes (70%) apresentaram EV, TV rápida ou lenta e, em dois casos, fibrilação ventricular (FV). Não houve registro de bradicardia sinusal neste período. Seis pacientes (30%) estavam sem arritmias.

Incidência de arritmias na reperfusão - 15 pacientes (75%) tiveram arritmias ventriculares e/ou bradicardia sinusal durante a reperfusão e cinco (25%) ficaram sem arritmias nesse período. As arritmias ventriculares registradas foram semelhantes às observadas no período inicial; ocorrendo em dois (33%) dos seis pacientes sem arritmias no período inicial e em 11 (79%) dos outros 14. EV ocorreram em dez casos (50% do total), TV em dez (50%) e FV em dois (10%). Nos dez pacientes com TV de reperfusão, cinco apresentaram episódios de TV lenta; dois apresentaram apenas episódios de TV rápida e, em três, ocorreram os dois tipos.

Foi registrada bradicardia sinusal (BS) em oito pacientes (40% do total), sendo sete com infarto inferior e um com infarto anterior; nos pacientes com infarto inferior e BS, o tempo requerido para a recanalização arterial foi menor que 15 min. A frequência sinusal, nesses casos, variou entre 25 e 40/min, geralmente associada a sintomas de débito baixo, sendo revertida mediante a administração venosa de atropina.

Incidência de arritmias no período tardio - nesse período, dez (71%) dos 14 pacientes que apresentavam arritmias ventriculares no período inicial, continuaram com o mesmo tipo de arritmia e quatro (67%) dos seis sem arritmias no período inicial, tiveram EV e/ou TV. Não se registrou BS nesse período.

No período de 24 h, as EV variaram de 0 a 7750; os episódios de TV terminaram sempre espontaneamente, sem necessidade do uso de drogas para sua interrupção e os episódios de FV foram controlados com cardioversão elétrica.

A partir desses dados, pôde-se observar que não houve diferença entre os três períodos estudados, quanto à incidência de TV rápida e lenta.

II - Grupo-controle (C)

Incidência de arritmias ventriculares - EV ocorreram em 21 (5%) pacientes durante as primeiras 24h do infarto, variando de 0 a 1272 batimentos nesse período; TV rápida e lenta ocorreram em 14 (64%) casos e FV, considerada primária, em dois (9%). Os episódios de TV terminaram espontaneamente e os episódios de FV foram interrompidos mediante cardioversão elétrica.

Incidência de bradicardia sinusal - apenas um paciente desse grupo teve BS, com frequência 40/min,

apresentando sintomas de débito baixo que não cederam mediante administração de atropina, sendo necessária a instalação de um marca-passo temporário.

A comparação entre os grupos R e C, no período de 24 h, mostrou: 1) predominância significativa de EV no grupo R (0 a 7750 batimentos versus 0 a 1272 - $p < 0,05$); 2) diferença não significativa entre ambos quanto à incidência de TV (50% e 64%, respectivamente), e FV (10% e 9%, respectivamente).

A análise qualitativa das arritmias ventriculares não mostrou também diferença entre os dois grupos quanto à complexidade, sendo que em ambos foram registradas EV precoces, tardias, isoladas ou acopladas e episódios de TV rápida e lenta.

DISCUSSÃO

Os relatos existentes sobre as arritmias que ocorrem durante a reperfusão do miocárdio agudamente isquêmico consideram as alterações do ritmo cardíaco apenas como complicações do método¹⁸⁻²². Alguns autores tentaram discutir os possíveis mecanismos^{11,13,23}; entretanto, não existe, até o presente, uma análise definitiva sobre os mecanismos dessas arritmias. Assim, não se sabe ainda se elas são fenômenos isolados com mecanismos próprios ou se representam exacerbações das alterações eletrofisiológicas já presentes na isquemia.

Nossos resultados confirmam a incidência elevada de arritmias cardíacas (75%) durante a reperfusão do miocárdio na fase aguda do infarto. Em 65% (13 casos) observaram-se arritmias ventriculares e em 40% (8 casos), bradicardia sinusal. Entretanto, a análise dos resultados sugeriu que apenas a bradicardia sinusal poderia ser considerada como decorrente realmente do procedimento de reperfusão. Assim:

Arritmias ventriculares - no período inicial, 70% dos pacientes tinham arritmias ventriculares e, em 79% destes, as mesmas arritmias persistiram durante a reperfusão. No período tardio, a permanência dessas arritmias foi observada em 71% desses casos. Dentre os seis pacientes sem arritmias no período inicial, dois (33%) apresentaram arritmias ventriculares durante a reperfusão, incluindo a fibrilação ventricular. Apenas nesses casos poderíamos considerar essas arritmias como decorrência direta da reperfusão. Entretanto, como o período inicial de observação era relativamente curto (30 a 90 min), não podemos afirmar se os mesmos pacientes observados durante um tempo mais longo antes da reperfusão, realmente não teriam apresentado arritmias. No período tardio, quatro (67%) desses pacientes apresentaram arritmias ventriculares e essa incidência é semelhante à da literatura quanto aos pacientes tratados convencionalmente. Por outro lado, não houve diferença qualitativa quanto à complexidade das ar-

ritmias nos três períodos estudados. Do mesmo modo, não houve diferenças qualitativas quanto às arritmias ventriculares observadas nos pacientes dos grupos R e C, embora houvesse predomínio do número de extra-sístoles ventriculares no grupo R.

A maioria dos pacientes no grupo C apresentava obstruções críticas (> 80%) em dois ou três vasos, enquanto que 65% dos pacientes do grupo R eram uniarteriais; também a fração de ejeção era significativamente menor no grupo C. Embora Schulze e col.²⁴ e Schulze e col.²⁵ tivessem mostrado correlação entre a presença de arritmias ventriculares complexas e a função ventricular no infarto do miocárdio, relatos mais recentes demonstraram, até certo ponto, que essas duas variáveis são independentes²⁶⁻²⁸. Ainda não está esclarecido se, na fase aguda do infarto, as arritmias ventriculares estão relacionadas com a função ventricular ou com o número de artérias coronárias com obstruções severas. Entretanto, em publicação anterior, não observamos correlações entre essas variáveis²⁹. Desse modo, as diferenças entre os grupos R e C, quanto à fração de ejeção e número de artérias obstruídas, provavelmente, não interferiu nos resultados.

Concluindo, parece que, na fase aguda do infarto do miocárdio, as arritmias ventriculares independem do fato da artéria coronária relacionada ao processo estar ocluída ou recanalizada. É provável que as arritmias ventriculares observadas durante a reperfusão decorram das mesmas alterações eletrofisiológicas do miocárdio isquêmico (fig. 1 e 2), onde possivelmente, haja fenômenos de reentrada pela recuperação do miocárdio isquêmico viável^{6,11,14}, associados a exacerbação do automatismo ectópico ventricular^{8,10}. Esses mecanismos eletrofisiológicos estariam, em parte, relacionados com o súbito “washout” de íons e produtos do metabolismo conseqüentes ao retorno do fluxo sanguíneo após a reabertura arterial^{30,33}.

Bradicardia sinusal - essa arritmia predominou em pacientes do grupo R com infarto inferior, cuja recanalização arterial foi conseguida em tempo inferior a 15 min. Não houve bradicardia sinusal nos demais períodos estudados. Muito provavelmente, a bradicardia sinusal seja conseqüente à estimulação dos reflexos cardiovasculares, tipo Bezold-Jarish, através da ativação de receptores cardíacos inibidores, situados na parede inferior do ventrículo esquerdo²³. Desse modo, alguns autores^{13,23} consideram essa arritmia como o marco da restauração do fluxo anterógrado. Nossos resultados possibilitaram considerar a bradicardia sinusal como a única alteração de ritmo conseqüente à reperfusão (fig. 3). A pequena incidência de bradicardia sinusal no grupo C pode dever-se ao fato de esses pacientes terem sido admitidos em períodos de 5 ± 3 horas após o início do infarto, pois essa arritmia predomina, em geral, nas duas primeiras horas do infarto, como conseqüência de distúrbio autonômico³⁴.

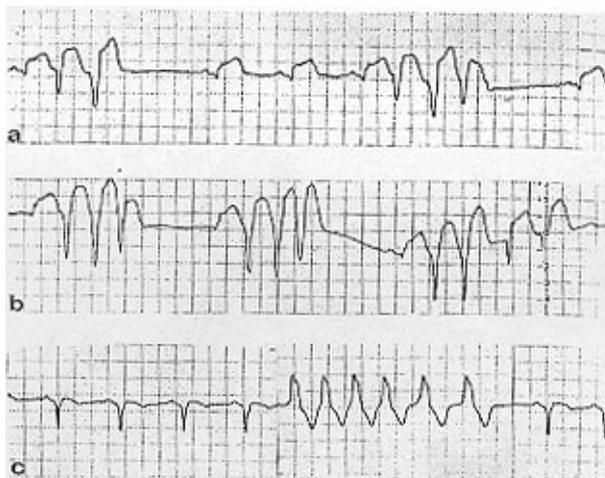


Fig. 1 - Traçado seqüencial (não contínuo) do registro eletrocardiográfico: a) 60 min antes da reperfusão, ritmo sinusal com episódios de taquicardia ventricular não sustentada; b) imediatamente após reperfusão, ritmo sinusal com episódios semelhantes de taquicardia ventricular não sustentada; c) 9 horas após a reperfusão, ritmo sinusal com episódio de taquicardia não sustentada.

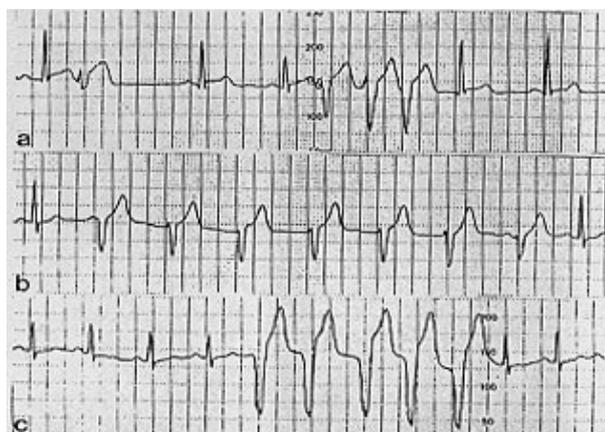


Fig. 2 - Traçado seqüencial (não contínuo) do registro eletrocardiográfico; a) 30 min antes da reperfusão, ritmo sinusal, extra-sístole ventricular não sustentada; b) imediatamente após reperfusão, ritmo sinusal com episódio de taquicardia não sustentada; c) 6 horas após reperfusão, ritmo sinusal com episódio de taquicardia não sustentada.

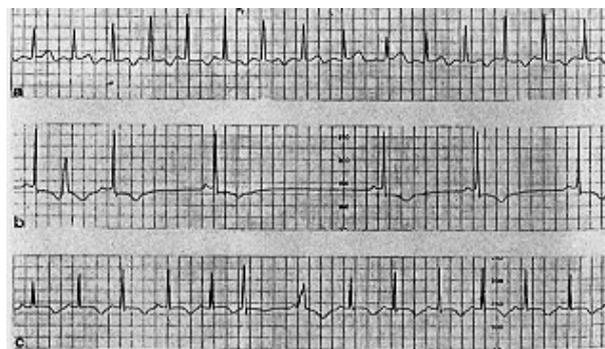


Fig. 3 - Traçado seqüencial (não contínuo) do registro eletrocardiográfico: a) 30 minutos antes da reperfusão, ritmo sinusal (94/min); b) imediatamente após a reperfusão, bradicardia sinusal severa; c) 2 horas após reperfusão, ritmo sinusal (83/min).

SUMMARY

In order to evaluate reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction, we compared the cardiac rhythm disturbances in a group of 20 patients (study group) submitted to streptokinase intracoronary thrombolysis with a matched group of 22 patients who were submitted to conventional treatment (control group) because they had been studied before thrombolytic therapeutics was introduced in our Institution. At hospital admission, all patients were submitted to 24-hour Holter monitoring.

Arrhythmias were observed in 15 (75%) of the study group patients: two cases exhibited isolated sinus bradycardia, six had sinus bradycardia and ventricular arrhythmias and only seven had ventricular arrhythmias.

Ventricular irritability due to coronary occlusion prior to thrombolysis seems to be a predisposing factor to reperfusion arrhythmias: 70% (14) of the patients in the study group had ventricular arrhythmias before the coronary artery thrombolytic procedure and 79% (11) of these had the same type ventricular arrhythmias during reperfusion and 71% showed these rhythm disturbances in the late period. There were no differences in the incidence of ventricular arrhythmias or in their complexity between the study group and the control group, respectively 65% and 90% for ventricular extrasystoles, 50% and 64% for ventricular tachycardia, 10% and 9% for ventricular fibrillation.

Sinus bradycardia predominated in the study group (8 of 20 patients) as compared to the control group (1 of 22 patients). This arrhythmia, however, only occurred in the study group during reperfusion. These data indicate that sinus bradycardia could be considered to be an arrhythmia due reperfusion of the ischemic myocardium.

REFERÊNCIAS

- Tennant, R.; Wiggers, C. J. - The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am. J. Physiol.* 112: 351, 1935.
- Harris, A. S.; Rojas, A. G. - The initiation of ventricular fibrillation due to coronary occlusion. *Exp. Med. Surg.* 1: 105, 1943.
- Rentrop, P.; Blanke, H.; Kosterling, H.; Karsch, K. R. - Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. *Clin. Cardiol.* 5: 354, 1979.
- Battle, W. E.; Naimi, S.; Avitall, B.; Brilla, A. H.; Banas, JR. J. S.; Bete, J. M.; Levine, H. J. - Distinctive time course of ventricular vulnerability to fibrillation during and after release of coronary ligation. *Am. J. Cardiol.* 34: 42, 1974.
- Axelrod, P. J.; Verrier, R. L.; Lown, B. - Vulnerability to ventricular fibrillation during acute coronary occlusion and release. *Am. J. Cardiol.* 36: 776, 1975.
- Levite, R.; Banks, V. S.; Helfant, R. H. - Electrophysiologic effects of coronary occlusion and reperfusion. Observations of dispersion of refractoriness and ventricular automaticity. *Circulation*, 52: 760, 1975.
- Corbalan, R.; Verrier, R. L.; Lown, B. - Differing mechanisms for ventricular vulnerability during coronary artery occlusion and release. *Am. Heart J.* 92: 223, 1976.
- Penkoske, P. A.; Sobel, B. E.; Corr, P. B. - Disparate electrophysiological alterations accompanying dysrhythmia due to coronary occlusion and reperfusion in the cat. *Circulation*, 58: 1023, 1978.
- Murdock, D. K.; Loeb, J. M.; Euler, D. E.; Randall, W. C. - Electrophysiology of coronary reperfusion. A mechanisms for reperfusion arrhythmias. *Circulation*, 61: 175, 1980.
- Kaplinsky, E.; Ogawa, S.; Michelson, E. L.; Dreifus, L. S. - Instantaneous and delayed ventricular arrhythmias after reperfusion of acutely ischemic myocardium: evidence for multiple mechanisms. *Circulation*, 63: 333, 1981.
- Corr, P. B.; Witkowski, F. X. - Potential electrophysiologic mechanisms responsible for dysrhythmias associated with reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation*, 68 (suppl I): I-16, 1983.
- Goldberg, S.; Greenspoon, A. J.; Urban, P. L.; Muza, B.; Berger, B.; Walinsky, P.; Maroko, P. R. - Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 105: 26, 1983.
- Wei, J. Y.; Markis, J. E.; Malagold, M.; Braunwald, E. - Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation*, 67: 796, 1983.
- Lombardi, F.; Verrier, R. L.; Lown, B. - Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamic and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Am. Heart J.* 105: 958, 1983.
- Kennedy, H. L.; Underhill, S. J. - Frequent or complex ventricular ectopy in apparently healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 38: 141, 1976.
- Kennedy, H. L.; Underhill, S. J.; Warbasse, J. R. - Practical advantages of two-channel electrocardiographic Holter recording. *Am. Heart J.* 91: 822, 1976.
- Siegel, S. - Estatística não Paramétrica para as Ciências do Comportamento. São Paulo, McGraw Hill, 1979.
- Rentrop, P.; Blanke, H.; Karsch, K. R.; Kaiser, H.; Kosterling, H. - Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation*, 63: 307, 1981.
- Mathey, D. G.; Kuck, K. H.; Tilsner, V.; Kребber, H. J.; Bleifeld, W. - Nonsurgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation*, 63: 489, 1981.
- Ganz, W.; Buchbinder, N.; Marcus, H.; Maddahi, J.; Charazi, Y.; O'Connor, L.; Shell, W.; Fischboin, M. C.; Kass, R.; Miyamoto, A.; Swan, H. J. C. - Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am. Heart J.* 101: 4, 1981.
- Puel, J.; Miguel, J. P.; Massabuau, P.; Cassagneau, B.; Kaysnakin, J. G.; Sabot, G.; Fauvel, J. M.; Bounhoure, J. P. - Traitement thrombolytique intracoronarien à la phase aigue de l'infarctus dy myocarde. *Arch. Mal. Coeur*, 76: 643, 1983.
- Smalling, E. W.; Fuentes, F.; Matthews, M. W.; Freund, G. C.; Hicks, C. H.; Reduto, L. A.; Walker, W. E.; Sterling, R. P.; Gould, K. L. - Sustained improvement in left ventricular function and mortality rate by intracoronary streptokinase administration during evolving myocardial infarction. *Circulation*, 68: 131, 1983.
- Esente, P.; Giambartolomei, A.; Gensini, G. G.; Dator, C. - Coronary reperfusion and Bezold-Jarish reflex (bradycardia and hypotension). *Am. J. Cardiol.* 52: 221, 1983.
- Schulze, R. A. J.; Rouleau, J.; Rigo, P.; Bowers, S.; Strauss, H. W.; Pitt, B. - Ventricular arrhythmias in the late hospital phase of acute myocardial infarction. Relation of left ventricular function detected by gated blood pool scanning. *Circulation*, 52: 1006, 1975.
- Schulze, R. A. J.; Strauss, H. W.; Pitt, B. - Sudden death in the year following myocardial infarction. Relation of ventricular premature contraction in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am. J. Med.* 62: 192, 1977.
- Bigger, J. T., Jr.; Fleiss, J. L.; Kleiger, R.; Miller, J. P.; Rolnitzky, L. M. and the Multicenter Post-Infarction Research Group - The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the years after myocardial infarction. *Circulation*, 69: 250, 1984.
- Mukharji, J.; Ruder, R. E.; Poole, W. K.; Gustafson, N.; Thomas, L. J. Jr.; Strauss, H. W.; Jaffe, A. S.; Muller, J. E.; Roberts, R.; Raabe, D. S.; Croft, C. H.; Passarnani, E.;

- Braun Wald, E.; Willerson, J. T. and the Milis Study Group - Risk factors for sudden death after myocardial infarction: two year follow-up. *Am. J. Cardiol.* 54: 31, 1984.
28. Bigger, J. T., Jr. - Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 54: 31, 1984.
29. Solimene, M. C. - Disritmias ventriculares no infarto agudo do miocárdio. Estudo em diferentes períodos da fase hospitalar. (Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
30. Lang, T. W.; Corday, E.; Gold, H.; Meerbaum, S.; Rubins, S.; Constantin, C.; Hirose, S.; Osher, J.; Rosen, V. - Consequences of reperfusion after coronary occlusion. Effects on hemodynamic and regional myocardial function. *Am. J. Cardiol.* 33: 69, 1974.
31. Miyasaki, Y.; Kotaka, K.; Ogawa, K.; Satake, T.; Satoru, S.; Ozawa, T. - Mechanism of reperfusion arrhythmia. Prostaglandin as a washout metabolite. *J. Electrocardiol.* 15: 389, 1982.
32. Corr, P. B.; Snyder, D. W.; Cain, M. E.; Crafford, W. A., Jr.; Gross, R. W.; Sobel, B. E. - Electrophysiological effects of amphiphiles on canine Purkinje fibers. Implications for dysrhythmia secondary to ischemia. *Circ. Res.* 49: 354, 1981.
33. Dennis, S. C.; Yellon, D. M.; Frasch, F.; Anderson, G. J.; Hearse, D. J. - The effects of ischemia on metabolism and reperfusion arrhythmias. *Intern. J. Cardiol.* 2: 461, 1983.