

## ESTREPTOQUINASE INTRAVENOSA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

JOSE CARLOS NICOLAU, ADALBERTO MENEZES LORGA, ÁLVARO JOSÉ BELLINI, SÉRGIO ALOISO COIMBRA GARZON, JOSÉ LUIZ BALTHAZAR JACOB, OSWALDO TADEU GRECO, NILTON CARLOS SPINOLA MACHADO, CINIRO MASSARI NETO, RAUL DE AGUIAR RIBEIRO, ROBERTO VITO ARDITO, DOMINGO MARCOLINO BRAILE

Foram estudados de forma prospectiva 52 pacientes, no quais se injetaram por via intravenosa 750.000 unidades de estreptoquinase (STK) em 15 minutos. Baseados em critérios clínicos de reperfusão, os mesmos foram divididos em reperfundidos (39 pacientes, 35 homens, média de idade  $55,7 \pm 10,3$  anos, grupo I) e não reperfundidos (13 pacientes, 11 homens, média de idade  $53,8 \pm 11,7$  anos, grupo II). O tempo decorrido ( $\Delta t$ ) entre o início da dor e a infusão da STK foi de  $165,65 \pm 91,8$  minutos no grupo I e  $227,7 \pm 91,8$  no grupo II ( $p < 0,05$ ). O  $\Delta t$  entre o início da dor e o pico de CK-MB foi significativamente menor no grupo I em relação ao grupo II ( $p < 0,01$ ), o mesmo ocorrendo em relação ao  $\Delta t$  entre o início da dor e o pico de TGO ( $p < 0,05$ ), o  $\Delta t$  entre o início da infusão e o pico de CK-MB ( $p < 0,05$ ). O número de pacientes com  $\Delta t$  entre

o início da infusão de STK e o pico de CK-MB até 12 horas foi significativamente maior no grupo I em relação ao grupo II ( $p < 0,001$ ), o mesmo ocorrendo quando se utilizou TGO ao invés de CK-MB ( $p < 0,01$ ). A correção entre os critérios clínicos de reperfusão e a cinecoronariografia foi de 92,1% no grupo I e 81,8 no grupo II. Não houve diferença significativa em relação à incidência de sangramento, hipotensão e óbitos nos 2 grupos, apesar do grupo I (pérvios) apresentar 5,1% de óbitos contra 15,4% no grupo II; a reoclusão ocorreu em 4 ocasiões.

A STK-IV em dose alta e tempo curto de infusão parece ser segura e eficaz para tratamento de pacientes com até 6 horas de evolução de infarto do miocárdio.

Arq. Bras. Cardiol. 50/2: 87-91—Fevereiro 1988

O prognóstico, após infarto agudo do miocárdio (IAM), depende da extensão da necrose miocárdica, e admite-se que o modo mais eficaz de limitá-la é a restauração precoce do fluxo coronariano<sup>1</sup>.

A coronariografia na maioria dos pacientes nas primeiras 6 horas de IAM revela oclusão coronariana e imagem angiográfica de trombo<sup>2</sup> que são também responsabilizados pela maioria dos IAM transmuralis<sup>3</sup>.

Embora a atividade fibrinolítica do estreptococo hemolítico seja conhecida desde 1933<sup>4</sup> e a interação com o sistema fibrinolítico humano—conversão do plasminogênio circulante em plasmina—desde 1954<sup>5</sup>, a aplicação intracoronariana da estreptoquinase (STK) ocorreu em 1976<sup>6</sup>, embora seja difícil o seu uso clínico, pois demanda infra-estrutura complexa.

Estudos mais recentes demonstraram<sup>7-13</sup> a eficácia da utilização intravenosa da STK, fornecendo as bases para um estudo do seu emprego clínico.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados de modo prospectivo pacientes: a) idade inferior a 70 anos; b) IAM com início dos sintomas de 20 minutos a 6 horas precedente à infusão da STK; c) elevação do segmento ST <sup>3</sup> 1,5 mm em pelo menos 2 derivações. Não foram incluídos portadores de condição clínica que contraindicam ou tornam menos seguro o uso da STK: outras doenças, uso anterior da STK, trauma recente, massagem cardíaca externa, menstruação ou gravidez, hipertensão arterial grave, sangramento do trato digestivo ou vias urinárias, acidente vascular cerebral ou cirurgia nos últimos 6 meses. Os IAM foram divididos naqueles de parede anterior e inferior, de acordo com o eletrocardiograma.

Os enfermos foram agrupados de acordo com a presença (grupo I) ou ausência (grupo II) de sinais

clínicos de reperfusão: a) diminuição abrupta e rápida da dor e outros sintomas; b) normalização do segmento ST até 4 horas pós-infusão; c) arritmia de reperfusão; d) desaparecimento de bloqueio atrioventricular ou intraventricular.

Na análise estatística utilizou-se o teste do qui-quadrado e o teste t de Student.

Iniciou-se terapêutica com lidocaína IV gota a gota, dipiridamol 100 mg 8/8 horas, nifedipina 10 mg 4/4 horas, 5.000 U IV de heparina. Preparou-se 750.000 U de STK em 75 ml de soro fisiológico, injetando-se 200.000 U (20 ml da solução) “em bolo” e os restantes 55 ml em 15 minutos.

Após a infusão avaliou-se a coagulação 1,24 e 48 horas pós-estreptoquinase; o ECG imediatamente pós-infusão e pelo menos de 6/6 horas nas 1.<sup>as</sup> 48 horas e em seguida 24/24 horas: foi feito um controle rigoroso da heparina que era utilizada de forma contínua com bomba de infusão ou IV de 2/2 horas, mantendo-se o tempo de tromboplastina parcial ativado ou tempo de coagulação ativado de 2 a 3 vezes o seu valor pré-infusão; fração MB da creatinoquinase (CK-MB) ou transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) era realizada rotineiramente de início de 6/6 horas nas 1.<sup>as</sup> 48 horas e em seguida 24/24 horas até sua normalização; depois passou-se a realizá-la de 3/3 horas até valor máximo e em seguida 6/6 horas até sua normalização; a cinecoronariografia foi realizada de início entre 48 e 72 horas, e depois passou-se a selecionar os pacientes, procurando realizar o estudo mais precocemente nos indivíduos considerados de alto risco.

A reoclusão foi diagnosticada com base em pelo menos dois dos critérios: reelevação enzimática, aumento ou reaparecimento de supra-desnivelamento do segmento ST, dor anginosa, distúrbios da condução.

## RESULTADOS

a) Características clínicas: tabela I—A administração da STK nos 52 doentes foi feita  $181,47 \pm 85,68$  minutos após o início da dor. Vinte e sete pacientes tinham menos de 3 horas ( $m = 107,1 \pm 48,4$  min) de evolução, e 24 (89%) apresentaram sinais clínicos de recanalização.

b) Comportamento enzimático: encontram-se na tabela II. Os dados enzimáticos de 5 pacientes não foram analisados, 4 dos quais faleceram precocemente.

c) Cinecoronariografia: realizada em 38 pacientes do grupo I e 11 pacientes do grupo II; 3 pacientes faleceram antes que houvesse tempo hábil para o exame. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o exame foi  $55,6 \pm 23,1$  horas no grupo I e  $61,7 \pm 15,2$  horas no grupo II. A artéria coronária relacionada ao IAM esteve pérvia em 35 (92,1 %) pacientes do grupo I e ocluída em 9 (81,8%) do grupo II.

d) Complicações: sangramento com suspensão da heparina ocorreu em 13 pacientes (25%), 11 do grupo I (29%); em 7 o sangramento ocorreu menos de 72 horas

e em 4 mais de 72 horas após a infusão de STK; no grupo II, 2 pacientes (18,2%) sofreram sangramento, 1 com menos e outro com mais de 72 horas decorridas da infusão da STK. Dos 13 doentes, o sangramento foi no local da dissecação da veia, em 11, no trato urinário, em um, e nos tratos urinário e digestivo no outro, ambos com mais de 72 horas após a infusão da STK. A transfusão sanguínea não foi necessária.

Reoclusão clínica ocorreu em 4 doentes (10,25%), 3 confirmadas à cinecoronariografia. A quarta paciente faleceu antes do exame. Nessa paciente, internada em choque cardiogênico, com IAM anterior, bloqueio de ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo; a infusão de STK reverteu o choque, a dor cessou e desapareceram os distúrbios de condução; manteve-se estável por 6 horas, quando novamente apresentou dor, bloqueio de ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo, e faleceu.

A infusão da droga acarretou hipotensão em 7 pacientes do grupo I (17,9%) e em 2 do grupo II (15,4%), controlada com diminuição da velocidade de infusão; frequentemente associava-se bradiarritmia, controlada com atropina.

A mortalidade foi 7,7% (4 doentes), sendo 5,1% (2 pacientes) do grupo I e 15,4% (2 pacientes) do grupo II (diferença não significativa). Desses, 3 sofreram IAM anterior complicado por bloqueio de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo e choque cardiogênico e o quarto morreu em assistolia não responsivo a manobras de ressuscitação.

e) Terapêutica: dos 38 pacientes do grupo I em que se realizou cinecoronariografia 15 (39,5%) receberam tratamento clínico de modo isolado ( $p < 0,05$  em relação ao grupo II), 12 (31,6%) cirúrgico, em média  $9,75 \pm 3,9$  dias pós internação, e 11 (28,9%) foram submetidos à angioplastia, ( $p > 0,05$ ) em relação ao grupo II), em média após  $11,6 \pm 11,3$  dias.

No grupo II, 11 pacientes submeteram-se a cinecoronariografia, e destes 9 (81,8%) foram tratados clinicamente, e (18,2%) tratados cirurgicamente,  $11 \pm 3$  dias de internação.

## DISCUSSÃO

Obtivemos um índice de reperfusão de 75% (grupo I); entretanto, se considerarmos pacientes com menos de 3 horas de evolução do IAM, este perceptível sobe para 89% (27/24), o que se aproxima do resultado de Ganz e col<sup>11</sup> que obtiveram 96% de sucesso.

O tempo decorrido do início e da infusão da STK é dos principais fatores de sucesso na reperfusão coronariana. Sua média varia entre 156 e 228 min<sup>10, 12, 16</sup> quando utilizada por via endovenosa, estando em quando utilizada por via endovenosa, estando em 181 min na nossa casuística. Quando se dividem pacientes em reperfundidos ou não, Schröder com STK endovenosa e Kennedy com STK intracoronariana encontraram respectivamente 62 e 122 min a menos no grupo pérvio<sup>10, 14</sup>. Em nossa casuística essa redução

foi de 62 min, o que foi significativo ( $p < 0,05$ ) (tab. I).

Estudos experimentais demonstram que reperfundindo-se uma coronária artificialmente ocluída obtém-se uma elevação enzimática precoce<sup>17</sup>, observado também na primeira utilização de STK para tratamento de IAM<sup>18</sup>. Além do mais, a resposta da fração de ejeção de VE após a reperfusão, tem sido correlacionada com a instituição precoce ou tardia da droga<sup>15, 19</sup>, sugerindo-se inclusive que pacientes tratados com STK intravenosa teriam melhora mais acentuada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em relação aos tratados com STK intracoronariana, já que a via endovenosa pode ser mais precoce<sup>13</sup>.

Os valores mais elevados para o pico enzimático nos enfermos recanalizados em relação aos que permanecem ocluídos<sup>10</sup>, não foram confirmados em nosso estudo. Entretanto a precocidade de pico enzimático nos reperfundidos foi demonstrada tanto com a utilização de STK endovenosa<sup>10</sup> e intracoronariana<sup>20, 21</sup>, fato evidente tanto para a CK-MB quanto para a TGO, em nosso estudo (tab. II).

Para estimar o momento em que a reperfusão ocorre sem um controle angiográfico, é preferível ter início da infusão da droga como ponto de referência<sup>10</sup>. Para a CK-MB (tab. II), encontramos 70% dos pacientes com pico enzimático  $\leq$  12 horas no grupo I e 100% com  $\leq$  12 horas no grupo II ( $p < 0,001$ ), demonstrando uma correlação entre o diagnóstico clínico da reperfusão e o

pico de CK-MB. O mesmo foi demonstrado para a TGO ( $p < 0,01$ ). Levando-se em conta todos os pacientes tratados com STK, foi descrito 60% com pico de CK-MB nas primeiras 11 horas e 74% nas primeiras 13 horas<sup>1</sup>. Comparativamente no nosso material tivemos 56,8% dos pacientes estudados com pico até 12 horas.

Não existe unanimidade de opiniões em relação ao momento da cinecoronariografia pós STK endovenosa. Há descrições imediatamente pré e/ou pós-infusão<sup>10, 13, 16, 22</sup>, 24 horas após<sup>23</sup>, entre 3 e 4 semanas<sup>1</sup>, na 4.<sup>a</sup> semana<sup>10, 23</sup> e ainda entre 7 e 10 dias ou 2 e 3 semanas<sup>11</sup>. Realizamos a cinecoronariografia entre 48 e 72 horas após a infusão porque as alterações da coagulação provocadas pela STK já permitiriam angioplastia e/ou cirurgia sem risco adicional quando indicadas. Entretanto, após o óbito de uma paciente por reoclusão num IAM anterior complicado por bloqueio de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo e choque cardiogênico, realizamos a cinecoronariografia geralmente no dia seguinte à infusão da droga naqueles de alto risco. Obtivemos assim um tempo de  $55,6 \pm 23,1$  horas no grupo I e  $61,7 \pm 15,2$  no grupo II.

Os achados cinecoronariográficos confirmaram a evidência clínica em 92,1% no grupo I e 81,8% no grupo II. Outros<sup>11</sup> autores encontraram uma correlação de 100% porém tiveram 6/78 casos de reoclusão antes da cinecoronariografia; destes, 3 foram tratados com STK endovenosa e 3 com STK intracoronariana, com

TABELA I—Características clínicas

	Grupo I	Grupo II	P
Número de pacientes	39 (75%)	13 (25)	—
Média idade $55,7 \pm$	(10,3%)	$53,8 \pm 11,7$	*
Sexo			
Masculino	35 (89,7%)	11 (84,6%)	*
Feminino	4 (10,3%)	2 (15,4%)	
IAM			
Anterior	23 (59%)	8 (61,5%)	*
Inferior	16 (41%)	5 (38,5%)	
Infarto agudo do miocárdio progressivo	4 (10,3%)	2 (15,4%)	*
Tempo decorrido entre início da dor e administração da estreptoquinase		$165,65 \pm 91,8$ min	$227,7 \pm 91,8$ min
		**	

Grupo I—pacientes com sinais de reperfusão; Grupo II—pacientes sem sinais de reperfusão; \* P = Não significativo; \*\* P < 0,05

TABELA II—Comportamento da taxa enzimática sérica

	Grupo I (N)	Grupo II (N)	P
Valor máximo médio de CK-MB	$65,2 \pm 40,1$ (30)	$66,1 \pm 26$ (7)	*
Valor máximo médio de TGO	$79,2 \pm 31$ (6)	$99,7 \pm 50,1$ (4)	*
Dt entre início da dor e valor máximo de CK-MB	$784,8 \pm 416,5$ (30)	$1294,3 \pm 187,1$ (7)	***
Dt entre início da dor e valor máximo de TGO	$825 \pm 389,8$ (6)	$1453,7 \pm 270,2$ (4)	**
Dt entre início da infusão STK e valor máximo de CK-MB	$625,3 \pm 390,7$ (30)	$1126,7 \pm 161,1$ (7)	***
Dt entre início da infusão e valor máximo de TGO	$542,5 \pm 436$ (6)	$1192,5 \pm 283,3$ (4)	*
(N) com Dt do início da infusão e valor máximo da CK-MB $\leq$ 12 horas	21 (30)	0 (7)	****
(N) com Dt do início da infusão e valor máximo da CK-MB > 12 horas	9 (30)	7 (7)	
(N) com Dt do início da infusão e valor máximo da TGO $\leq$ 12 horas	5 (6)	0 (4)	***
(N) com Dt do início da infusão e valor máximo da TGO > 12 horas	1 (6)	4 (4)	

N: Número de pacientes; Dt: tempo decorrido em minutos; CK-MB: fração MB da creatinoquinase; TGO: transaminase glutâmico-oxaloacética; \* = não significante; \*\* = P < 0,05; \*\*\* = P < 0,01; \*\*\*\* = P < 0,001

bom resultado. Optamos por não repetir a droga no caso de reoclusão em nossos doentes.

Sangramento ocorreu em 13 dos nossos doentes (25%); desses, 5 o apresentaram com 72 horas ou mais pós-infusão, o que estaria relacionado mais diretamente à heparina. Em 11 ocasiões (21%), o sangramento se deu no local da dissecação. Tal ocorrência é comum, observada em 52 % e 47% dos pacientes em estudos anteriores<sup>16, 22</sup>. Sangramento prolongado no mesmo local ocorreu em 18,5%<sup>16</sup>. Sangramentos importantes foram descritos entre 0 e 12,3% com utilização endovenosa da STK<sup>1, 10, 11, 23, 24</sup>, o que não se observou em nosso estudo. É importante salientar que nesses casos a heparina foi suspensa, antecipando dentro do possível a cinecoronariografia ou a cirurgia.

Hipotensão é uma das complicações frequentes da utilização de doses altas e tempos curtos de infusão endovenosa de STK e raramente é grave ou de duração prolongada<sup>10, 11, 24, 25</sup>. A diminuição da velocidade de gotejamento parece diminuir a sua incidência às custas do aumento do tempo de reperfusão<sup>26</sup>. Observamos hipotensão em 17,9% no grupo I e 15,4% no grupo II (média 17,3%), sempre fugaz e associada à diminuição da frequência cardíaca, similar ao observado por Valentine e col que relataram 17% de hipotensão fugaz com STK endovenosa<sup>13</sup>. Em todos nossos casos conseguimos um controle adequado apenas com diminuição da velocidade de gotejamento da droga e quando necessário posição de Trendelenburg e/ou atropina, não tendo sido suspensa a medicação em nenhuma ocasião.

Laffel e Braunwald citam até 36% de reoclusão com o uso de STK endovenosa<sup>7</sup>, mas predominam índices entre 6,2% e 14%<sup>10, 11, 22, 27</sup>. É importante salientar que a partir do momento da reperfusão, a evolução para a regressão, estabilização ou progressão da obstrução residual, está em relação direta com o grau desta obstrução<sup>23, 28, 29</sup>. No nosso estudo o índice de reoclusão foi 10% (4 pacientes) dos quais 2 sem heparina, suspense por sangramento.

A mortalidade do IAM diminuir quando se utilize STK endovenosa, fato mais nítido após o estudo de 11.806 pacientes<sup>24</sup>.

A mortalidade observada com o uso de STK situase entre 4,6% e 14%<sup>1, 10, 11, 14-16, 22, 24, 27, 30, 31</sup>; considerando o uso intravenoso, com até 6 horas de evolução do IAM, esta média ficará entre 4,6% e 10,2%<sup>1, 10, 11, 16, 23, 24</sup>. Em nossos 52 pacientes tivemos 4 óbitos (7,7%). Ao separarmos na literatura os pacientes reperfundidos ou não encontraremos uma mortalidade para os primeiros entre 5,5% e 7,3% e entre 14,7% e 25% para os últimos<sup>14, 15, 31</sup>; observamos 5,1% no nosso grupo I e 15,4% no grupo II, o que não foi estatisticamente significativo.

Dos enfermos que receberam a STK, encontramos na literatura que entre 10,8% e 59% necessitam tratamento cirúrgico, 4,1 a 16,3 dias em média após a terapêutica<sup>27, 31, 32, 34</sup>. O estudo de Andrade e col<sup>35</sup>, demonstra diminuição de 23,5% para 0% na mortalidade conforme o paciente era operado nas primeiras 24 horas ou após 72 horas da infusão

da droga. Procuramos manter hiato de pelo menos 72 horas antes da cirurgia. Nossos pacientes foram operados em média 9,75 (grupo I) e 11 dias (grupo II) pós STK endovenosa: 12 (31,6%) no grupo I e 2 (18,2%) no grupo II, próximo ao descrito por Pimentel e col<sup>16</sup>, que segundo critérios angiográficos para sucesso encontraram 30% e 13%. A mortalidade hospitalar dos operados varia entre 0 e 11%<sup>16, 32, 35</sup>. Não observamos óbito nessa fase em nossa casuística.

Onze (22,4%) pacientes em nossa casuística foram submetidos a angioplastia, próximo ao descrito por Simoons e col<sup>31</sup> - 21,9%. Nos enfermos recanalizados, foi descrito em nosso meio 37% de casos enviados a angioplastia<sup>15</sup>; 28,9% dos doentes no nosso grupo I submeteram-se a este procedimento. O tempo entre a infusão da droga e a angioplastia foi similar ao da cirurgia, sendo que 1 faleceu durante o procedimento. Este paciente, após reperfusão, permanecia em choque cardiogênico e levado à cinecoronariografia, constatou-se lesão grave proximal da artéria coronária descendente anterior do ventrículo esquerdo, com acinesia extensa de parede anterior.

Concluindo, os nossos dados corroboram com os da literatura no que se refere ao comportamento enzimático e baixa incidência de complicações nos pacientes infartados tratados com STK endovenosa. Mostram ainda um alto índice de reperfusão (principalmente quando a droga foi infundida em até 3 horas do início dos sintomas) e correlação entre os achados clínicos e cinecoronariográficos de reperfusão.

## SUMMARY

*A prospective study was made on 52 patients, who were treated with 750.000 U pf streptokinase (STK) IV during 15 minutes. Taking into account clinical signs of reperfusion, they were divided into reperfused cases (39 patients, 35 men, aged 55.7 ± 10.3 years—group I) and non-reperfused (13 patients—II mens, aged 53.8 ± 11.7 years—group II). The time between the beginning of pain and the infusion of STK was 165.65 ± 91.8 minutes in group I and 227.7 ± in group II (p < 0.05). The time between the beginning of the pain and the peak of CK-MB was significantly smaller in group I in comparison with group II (p < 0.01); the same happened with the time elapsed between the beginning of the pain and the peak of SGOT (p < 0.05), the time between the beginning of the infusion and the peak of CK-MB (p < 0.01), and the time between the beginning of the infusion and the peak of SGOT (p < 0.05). The number of patients with the time between the beginning of the infusion and the peak of CK-MB < 12 hours was significantly greater in group I as compared with group II (p < 0.01); the correlation between the clinical signs of reperfusion and the cinecoronariography was 91.2% in group I and 81.8% in group II. There was no significant difference as to bleeding, hypotension and deaths in the two groups, despite the fact there were 5.4% of deaths*

*in group I as opposed to 15.4% in group II; reocclusion occurred in four patients. The STK-IV in high dose and short time of infusion appear safe and efficient for the treatment of patients within six hours of myocardial infarction.*

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. José A. F. Ramirez pelo incentivo, ao Eng<sup>o</sup> Adalberto Sebastião Camim pela assessoria estatística e ao laboratório Tajara pelas dosagens e assessoria hematológicas.

## REFERÊNCIAS

1. The I.S.A.M Study Group—A prospective trial for I.V streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 314: 1465, 1986.
2. De Wood, M. A.; Spores, J.; Notske, R.; Mouser L. T.; Burroughs, R.; Golden, M. S.; Lang, H. T.—Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 303: 897, 1980.
3. Laffel, G.L.; Braunwald, E.—Thrombolytic therapy—a new strategy for treatment of acute myocardial infarction (first of two parts) *N Engl J Med*, 311: 710, 1984.
4. Tillett, W. S.; Garner, R. L.—The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med*, 58: 485, 1933.
5. Sherry, S.—The fibrinolytic activity of streptokinase activated human plasmin. *J Clin Invest*, 33: 1054, 1954.
6. Rentrop, K. P.; Blanke, H.; Karsch, K. R.; Wiegand, V.; Köstering, H.; Oster, H.; Leitz, K.—Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol*, 2: 354, 1979.
7. Laffel, G. L.; Braunwald, W.—Thrombolytic therapy—a new strategy for the treatment of acute myocardial infarction (second of two parts). *N Engl J Med*, 311: 770, 1984.
8. Rentrop, K. P.—Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 7: 627, 1985.
9. Editorial. Treatment of coronary thrombosis. *Lancet*, 1: 375, 1985.
10. Schröder, R.; Biamino, G.; Leitner, R. E.; Linderer, T.; Brüggemann, T.; Heitz, J.; Vöhringer, H. F.; Wegscheider, K.—Intravenous short term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction in man. *Circulation*, 67: 536, 1983.
11. Ganz, W.; Geft, I.; Sha, P. K.; Lew, A. S.; Rodrigues, L.; Weiss, T.—Intravenous streptokinase in evolving myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 53: 1209, 1984.
12. Losman, J. G.; Finchum, N. R.; Nagle, D.; Dacumos, G.; Jones, C. R.; Wilensky, A. S.; Martin, R. G.; Bailey, M. T.; Kahn, D. R.—Myocardial surgical revascularization after streptokinase treatment for acute infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 89: 25, 1985.
13. Valentine, R. P.; Pits, D. E.; Brooks-Brun, J. A.; Williams, J. G.; Hove, E.; Schmidt, P. E.—Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 55: 309, 1985.
14. Kennedy, J. W.; Gensini, G.G.; Timmis, G. C.; Maynard, C.—Acute myocardial infarction treated with intracoronary streptokinase: a report of the Society for Cardiac Angiography. *Am J Cardiol*, 55: 871, 1985.
15. Pimentel, W. A.; Buchler, J. R.; Steves, C. A.; Piegas, L. S.; Timerman, A.; Manrique, R.; Moraes, A. G.; Paulista, P. P., Souza L. C. B.; Jatene, A. D.; Souza, J. E. M. R.—Trombólise intracoronária no infarto agudo no miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 46: 177, 1986.
16. Verstraete, M.; Bory, M.; Collen, D.; Erbel, R.; Lennane, R. J.; Mathey, D.; Michels, H. R.; Scharl, M.; Vebs, R.; Bernard, R.; Brower, R. W.; De Bono, D. P.; Huhmann, W.; Lubsen, J.; Meyer, J.; Rutsch, W.; Schmidt, W. von Essen, R.—Randomized trial of intravenous recombinant tissue—type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1: 842, 1985.
17. Vatner, S. F.; Baig, H.; Manders, W. T.; Maroko, P. R.—Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatinekinase. *J Clin Invest*, 61: 1048, 1978.
18. Fletcher, A. P.; Sherry, S.; Alkjaersig, N.; Smyrmiotis, F. E.; Jick, S.—The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II—Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest*, 38: 1111, 1959.
19. Knobel, E.; Ferreira, C.; Buffolo, E.—Editorial: Trombólise coronária: controvérsias. *Arq Bras. Cardiol*, 44: 299, 1985.
20. Mathey, D. G.; Kuck, H.; Tilsner, V.; Krebbe, H. J.; Bleifeld, W.—Non surgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation*, 63: 489, 1981.
21. Schwarz, F.; Schuler, G.; Katus, H.—Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: correlations among serum enzyme, scintigraphic and hemodynamic findings. *Am J Cardiol*, 50: 32, 1982.
22. The T.I.M.I Study Group—The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Trial. Phase I Findings. *N Engl J Med*, 312, 933, 1985.
23. Schröder, R.; Vöhringer, H.; Linderer, T.; Biamino, G.; Brüggemann, T.; Leitner, E. R. V.—Follow up after coronary arterial reperfusion with intravenous streptokinase in relation to residual myocardial infarct artery narrowings. *Am J Cardiol*, 55: 313, 1985.
24. Gruppo Italiano per lo studio dela estreptochinase nell'infarto miocárdio ("GISSI"). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1: 397, 1986.
25. Lew, A. S.; Laramee, P.; Cercek, B.; Shah, P. K.; Ganz, W.—The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 72: 1321, 1985.
26. Lew, A. S.; Laramee, P.; Shah, P. K.; Rodriguez, L.; Ganz, W.—The effect of the rate of intravenous infusion of streptokinase on systolic blood pressure and on the time interval to reperfusion. *J Am Coll Cardiol*, 5: 421, 1985. (Abst).
27. Raizner, A. E.; Tortoledo, F. A.; Verani, M. S.; Va Reet, R. E.; Yong, J. B.; Rickman, F. D.; Cashion, W. R.; Samuels, D. A.; Prath, C. M.; Attar, M.; Rubin, H. S.; Lewis, J. M.; Klein, M. S.; Roberts, R.—Intracoronary thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Cardiol*, 55: 301, 1985.
28. Harrison, D. G.; Fergwon, D. W.; Collins, S. M.; Skorton, D. J.; Eriksen, E. E.; Kioschos, J. M.; Marcus, M. L.; White, C. W.—Rethrombosis after reperfusion with streptokinase: Importance of geometry of residual lesions. *Circulation*, 5: 991, 1984.
29. Badger, R. S.; Brown, B. G.; Kennedy, J. W.; Gallery, C. A.; Mathey, D.; Bolson, E. L.; Dodge, H. T.—The diameter of the streptokinase recanalized coronary lumen predicts reperfusion quality and reocclusion risk. *J Am Coll Cardiol*, 5: 421, 1985. (Abst).
30. Lew, A. S.; Gelt, I.; Rodriguez, L.; Shah, P. K.; Swan, H. J. C.; Ganz, W.—Short and long term mortality following intracoronary or intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 5: 496, 1985. (Abst).
31. Simoons, M. L.; Serruys, P. W.; Brand, M.; Res, J.; Verhengt, F. W.; Krauss, Y. H.; Remme, W. J.; Bär, F.; Zwaan, C.; Laarse, A.; Vermeer, F.; Lubsen, J.—Early thrombolysis in acute myocardial infarction: Limitation of infarction size and improved survival. *J Am Coll Cardiol*, 7: 717, 1988.
32. Petrovich, J. A.; Schneider, J. A.; Taylor, G. J.; Mikell, F. L.; Batchelder, J. E.; Moses, H. W.; Dove, J. T.; Wellons, H. A.—Early and late results of operations after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 92: 853, 1986.
33. Losman, J.G.; Finchun, R. N.; Nagle, D.; Dacumus, G. C.; Jones, C. R.; Wilensky, A. S.; Martin, R. G.; Bailey, M. T.; Kahn, D. R.—Myocardial surgical revascularization after streptokinase treatment for acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 89: 25, 1985.
34. Wilson, J. M.; Held, J.S.; Wright, C. B.; Abbottsmith, C. W.; Calard, G. M.; Mitts, D. L.; Dunn, E. J.; Melvin, D. B.; Flege, J. B.—Coronary artery bypass surgery following thrombolytic therapy for acute coronary thrombosis. *Ann Thorac Surg*, 37: 212, 1984.
35. Andrade, J. C. S.; Buffolo, E.; Succì, J. E.; Leão, L. E. V.; Branco, J. N. R.; Cueva, C. N.; Aguiar, L. F.; Duprat F<sup>o</sup>, R.; Ribeiro, E.; Silva, L. A.; Duprat, R.—Revascularização do infarto agudo: análise dos resultados com e sem trombólise intracoronária prévia. Influência do intervalo de tempo entre a administração de estreptokinase e a operação. *Arq Bras Cardiol*, 44: 9, 1985.