

CONFIABILIDADE DOS SINAIS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE RECANALIZAÇÃO NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

JOSÉ CARLOS NICOLAU, ADALBERTO MENEZES LORGA, SÉRGIO ALOISIO COIMBRA GARZON
 JOSÉ LUIZ BALTHAZAR JACOB, NILTON CARLOS SPINOLA MACHADO, ÁLVARO JOSÉ BELLINI
 OSWALDO TADEU GRECO, CINIRO MASSARI NETO, LUIZ ALCIDES FUSCO MARQUES,
 DOMINGO MARCOLINO BRAILE.

Foram estudados prospectivamente 114 pacientes (pts) atendidos nas primeiras 6 horas de evolução do infarto agudo do miocárdio (IAM) com o objetivo de avaliar a confiabilidade dos sinais clínicos e laboratoriais, comumente utilizados como parâmetros para avaliação de recanalização coronariana após o uso de agentes trombolíticos. A terapêutica utilizada foi a estreptoquinase intravenosa (750.000 unidades em 15 minutos de infusão). Destes pts, 8 foram excluídos por reoclusão, 4 por não terem cateterismo e 1 por não ter os dados coletados. Nos 101 pts restantes, a média de idade foi de $54,4 \pm 10$ anos, 88 eram homens e a média de tempo entre o início da infusão e a coronariografia foi de $53,83 \pm 43$ horas. Os valores preditivos positivos (VP+) obtidos para dor, arritmia, segmento ST e enzimas foram 97,9%, 94,2%, 91,8% e 90,8% respectivamente; os valores preditivos negativos (VP-) foram, na mesma ordem: 46,8%, 40,8%, 37,2% e 50%. As sensibilidades foram 65,7%, 62,8%, 58,4% e 77,6%, e as especificidades 95,6%, 86,9%, 82,6% e 73,9% respectivamente. A análise dos VP+ conforme as variáveis aparecessem isoladas ou associadas, mostrou as seguintes probabilidades de recanalização: 76,9% quando havia apenas uma delas, 84% para duas, 96,3% para três e 100% quando havia presença das quatro. Quando se comparou os VP+ de

cada variável de acordo com o intervalo entre o início da dor e a internação ≤ 3 horas e > 3 horas, notou-se: para dor 100%/94% ($p = NS$), para arritmia 97%/88% ($p = NS$), para segmento ST 100%/75% ($p = 0,004$), e para enzimas 97%/80% ($p = 0,019$). A mesma análise em relação aos VP- demonstrou 22%/62% ($p = 0,007$) para dor, 17%/55% ($p = 0,008$) para arritmias, 21%/47% para segmento ST ($p = NS$) e 27%/61% para enzimas ($p = NS$).

Em conclusão nossos achados demonstram em relação aos parâmetros estudados que: a) a maior especificidade e valor preditivo positivo foi relacionada a dor torácica, seguida por arritmia, segmento ST e tempo de pico enzimático, ocorrendo a maior sensibilidade e valor preditivo negativo para tempo de pico enzimático, seguida por dor torácica, arritmia e segmento ST; b) apresentam no global menores sensibilidades e valores preditivos negativos em relação a especificidades e valores preditivos positivos (exceção feita a sensibilidade/especificidade das enzimas), sendo bastante confiáveis na sugestão de recanalização pós estreptoquinase intravenosa quando 3 ou 4 deles estão presentes, ou quando aparecem em pacientes com até 3 h de evolução do infarto.

Arq. Bras. Cardiol. 51/4: 321-325—Outubro 1988

No infarto agudo do miocárdio antes da comprovação angiográfica da trombólise com o uso de estreptoquinase (EQ), trabalhos experimentais descreveram a relação entre parâmetros clínicos e laboratoriais e a recanalização^{2,6}. Vários estudos analisaram as denominadas “aritmias de reperfusão”^{1,7-10}, a diminuição ou normalização do supradesnível do segmento ST^{1,8,11-14}, a diminuição ou desaparecimento da dor^{1, 7,11,12,14,15}, e o pico dos valores

enzimáticos precoces^{7-10,13,14,16-18}, como sinais de recanalização. Entretanto, há poucos estudos sobre o real papel desses parâmetros como índice de reabertura da artéria coronária ocluída¹⁹⁻²¹.

O objetivo deste estudo foi avaliar os valores preditivos, sensibilidade e especificidade dessas variáveis como sinais de recanalização em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) submetidos a terapêutica trombolítica.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 114 pacientes (pts) consecutivos, atendidos no período entre 20 minutos e 6 h de evolução do IAM, que apresentavam ao ECG supradesnível do segmento ST $\geq 1,5$ mm em pelo menos 2 derivações, e que receberam imediatamente (média de $181,4 \pm 9,25$ minutos, \pm SD) 750.000 unidades de EQ intravenosa (IV) durante 15 minutos de infusão. A fim de afastar a possibilidade de um espasmo, na eventualidade do paciente apresentar menos de 20 minutos de evolução, utilizou-se nitrato sublingual e aguardou-se até que fosse completado este período de tempo, e só então se infundiu a EQ. Em todos os casos utilizou-se nifedipina (60 mg/24 h), dipiridamol (300 mg/24 h), lidocaína (1,5 a 2 mg/min IV) e heparina. A heparinização constou de infusão IV em “bolus” de 5000 unidades imediatamente pré EQ e a seguir infusão IV contínua ou fracionada em “bolus” a cada 2 h, iniciando-se com 30.000 unidades/24 h e ajustando-se a dose a fim de manter o TTPa 1,5 a 2,5 vezes o controle. Dos 114 pts foram excluídos 13, sendo 8 por reoclusão detectada clinicamente, 4 por não terem sido submetidos a estudo hemodinâmico, e 1 por não ter seus dados coletados. A idade média dos 101 pts restantes foi de $54,4 \pm 10$ anos, sendo 88 homens. A localização do IAM ao ECG foi de parede inferior em 38 pts e de parede anterior em 63.

Os parâmetros admitidos para correlação com recanalização foram: dor torácica, supradesnível do segmento ST, arritmia e tempo de pico enzimático (em horas). Foram considerados critérios positivos de recanalização: a) dor: melhora ou desaparecimento abrupto; b) segmento ST: diminuição acentuada ($\geq 50\%$ do valor inicial) ou normalização do mesmo em até 4 h após infusão da EQ; c) arritmia: aparecimento ou aumento súbito de arritmias ventriculares e/ou bradicardia (≤ 50 bpm), incluídos os bloqueios atrio-ventriculares, e/ou desaparecimento de distúrbios na condução do estímulo, desde que ocorressem num período inferior a 4 h após infusão da droga; d) enzimas: intervalo de tempo entre o início da infusão de EQ e o pico de CK-MB e/ou TGO ≤ 12 h.

O posicionamento dos eletrodos utilizados na monitorização eletrocardiográfica continua poderia mudar de paciente para paciente, uma vez que sua colocação foi realizada de maneira a se obter o maior supradesnível possível do segmento ST; o ECG era realizado em 12 derivações (com precordiais direitas nos IAMs inferiores) frente a qualquer alteração no quadro clínico e/ou do segmento ST na derivação monitorizada. Na ausência destas condições, ECGs de 12 derivações eram realizados de rotina imediatamente pré e pós EQ e, em seguida, de 6/6 h nas primeiras 48 h.

Em relação às enzimas, foram dosadas nos primeiros 20 pts imediatamente pré infusão, de 6/6 h nas primeiras 48 h e, em seguida, de 24/24 h até sua normalização. Com o aumento da experiência, passou-se a realizá-las imediatamente pré EQ, de 3/3 h até o “pico”, e em seguida de 6/6 h até sua normalização. Para

dosagem de CK-MB foi utilizado soro ou plasma heparinizado; “kit” CK-MB ativado artigo 15808 Merck, leitura em aparelho Spectronic 21 da Bausch Lomb com banho maria acoplado, e Seronorm TM número 521 da Boehringer para controle da qualidade. Para o TGO utilizou-se soro ou plasma heparinizado, “kit” TGO número 22 da Labtest com leitura no mesmo aparelho, e controle de qualidade Precinorm U da Boehringer.

A cinecoronariografia foi realizada nas 72 horas seguintes à infusão da droga (média de $53,83 \pm 43$ h, \pm SD), exceto frente a contra-indicação ou problema técnico. Admitiu-se como reoclusão o aparecimento de pelo menos 2 dos seguintes sinais: reelevação enzimática, aumento ou reaparecimento do supradesnível do segmento ST, dor com características anginosas, reaparecimento de distúrbios da condução.

Para análise dos dados foram utilizados as seguintes fórmulas²²: a) sensibilidade: positivos verdadeiros/verdadeiramente positivos + falsos negativos; b) especificidade: negativos verdadeiros/verdadeiramente negativos + falsos positivos; c) valor preditivo positivo: positivos verdadeiros/positivos verdadeiros + falsos positivos; d) valor preditivo negativo: negativos verdadeiros/negativos verdadeiros + falsos negativos.

Positivo verdadeiro : sinal(is) de recanalização e coronária pérvia na cine.

Negativo verdadeiro : sem sinal(is) de recanalização e coronária ocluída na cine.

Falso positivo: com sinal(is) de recanalização e coronária ocluída na cine.

Falso negativo: sem sinal(is) de recanalização e coronária pérvia na cine.

Na avaliação estatística utilizou-se o teste do qui quadrado, sendo admitido como significativos valores iguais ou inferiores a 5%.

RESULTADOS

A sensibilidade, especificidade e valores preditivos de cada uma das variáveis estudadas estão apresentados na tabela I. O critério de dor foi considerado positivo para recanalização em 51% dos pts, o de segmento ST em 49% dos mesmos, o de enzimas em 65% e o de arritmia em 51,5%. Essas diferenças não foram significativas entre si. Ao se estudar os sinais de recanalização dividindo-se os mesmos de acordo com a localização dos IAMs (inferiores e anteriores), os resultados em ambos os grupos foram similares.

TABELA I—Avaliação do valor dos sinais de recanalização isoladamente.

| Sinal | Número de Pacientes | VP + (%) | VP—(%) | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|--------------|---------------------|----------|--------|-------------------|--------------------|
| Dor Torácica | 96 | 97,95 | 46,80 | 65,75 | 95,65 |
| Arritmia | 101 | 94,23 | 40,81 | 62,82 | 88,95 |
| Segmento ST | 100 | 91,83 | 37,25 | 58,44 | 82,60 |
| Enzimas | 99 | 90,76 | 50,00 | 77,63 | 73,91 |

VP + = valor preditivo positivo; VP — = valor preditivo negativo

Levando-se em consideração apenas os pts que apresentaram pelo menos 1 sinal sugestivo de recanalização, analisou-se os valores preditivos positivos conforme os sinais aparecessem isoladamente ou em conjunto (tab. II). Finalmente a tabela III apresenta os resultados encontrados quando dividiu-se os pts de acordo com o tempo entre o início da dor e a infusão da droga.

TABELA II—Valor preditivo dos sinais de recanalização em associação.

| | Número de pacientes | VP + (%) |
|----------|---------------------|----------|
| 1 sinal | 13 | 75,9 |
| 2 sinais | 25 | 84 |
| 3 sinais | 27 | 96,3 |
| 4 sinais | 17 | 100 |
| Total | 82 | ----- |

VP + = valor preditivo positivo

TABELA III—Valores preditivos dos sinais de recanalização de acordo com o intervalo de dor de tempo entre o infarto da dor torácica e a infusão da estreptoquinase

| | | ≤ 3h | >3 ≥ 6h | P |
|--------------------|----------|------|---------|-------|
| Dor | VP + (%) | 100 | 94 | 0,13 |
| | VP — (%) | 22 | 62 | 0,007 |
| Arritmia | VP + (%) | 97 | 88 | 0,2 |
| | VP ¾ (%) | 17 | 55 | 0,008 |
| Segmento ST | VP + (%) | 100 | 75 | 0,004 |
| | VP — (%) | 21 | 47 | 0,056 |
| Enz. | VP + (%) | 97 | 80 | 0,019 |
| | VP — (%) | 27 | 61 | 0,058 |
| Total de Pacientes | | 53 | 48 | |

Enz. = tempo de pico enzimático; VP + = valor preditivo positivo;

VP — = valor preditivo negativo

DISCUSSÃO

O conceito de positividade pare recanalização em relação à melhora ou desaparecimento da dor varia. São relatadas a melhora do sintoma¹², e a graduação da melhora²¹. Há inferências levando-se em conta a permanência da dor em relação ao tamanho do IAM e prognóstico¹⁵. Além do mais, alguns fatores poderiam influenciar negativamente uma correta avaliação, por exemplo o uso de opiáceos (que eventualmente o paciente já havia feito uso ao chegar ao hospital), ou ainda o fato de que com a progressão da necrose o sintoma tende a desaparecer espontaneamente. Por tudo isto, acreditamos ser o mais importante orientar o doente no sentido de referir qualquer melhora súbita da dor, no que estamos de acordo com Ganz e col⁷. Em nosso Serviço este foi o dado mais valorizado, e com este enfoque acreditamos ter minimizado sobremaneira o eventual efeito placebo da droga, sendo pouco provável que o uso prévio de opiáceos tenha atrapalhado uma correta avaliação do dado. Desta forma encontramos 51% dos nossos pts com este parâmetro positivo,

conseguindo-se a maior especificidade (95,6%) e valor preditivo positivo (97,9%) dentre os sinais estudados isoladamente. Kircher e col²¹ levando em consideração uma escala variável de 1 a 10 para avaliação da melhora do desconforto torácico, encontraram 73% e 84% para especificidade e valor preditivo positivo (VP +) respectivamente, com uma incidência de positividade para este critério de 44%.

Alguns estudos¹⁰ relatam a ocorrência de “arritmias de reperfusão” sem especificar o tipo, outros^{7,8} levam em conta o aparecimento de ritmo idioventricular acelerado, extra-sístoles ventriculares na diástole tardia, desaparecimento de bloqueios atrioventriculares e intraventriculares, ou taquicardia/fibrilação ventricular, bradiarritmia que necessite tratamento específico, fibrilação atrial paroxística, extra-sístolia ventricular. Em relação ao real papel das diversas arritmias consideradas, existem trabalhos sugerindo que o ritmo idioventricular acelerado, considerado um dos principais indicadores de recanalização, não deve ser usado como tal²⁰; ou ainda defendendo que a bradicardia sinusal seria a única alteração do ritmo conseqüente a reperfusão¹⁹, estando relacionada a estimulação do reflexo de Bezold-Jarish²³ durante a recanalização. A experiência do “I.S.A.M. Study Group”⁹ demonstrou diferenças significativas na incidência de bradicardia, extra-sístoles ventriculares (³ 10/min), pares, salvas e taquicardia ventricular, quando comparado um grupo de pts que utilizaram EQ contra um grupo controle que utilizou placebo. Como em nossa casuística foram incluídas praticamente todas as alterações do ritmo citadas acima, esperaríamos uma baixa especificidade, o que não ocorreu, pois encontramos 87%, o que se situou muito próximo ao número encontrado por outros autores que obtiveram 84% considerando ritmo idioventricular ou juncional, bradicardia sinusal com menos de 50 bpm, bloqueio A-V de 2º ou 3º graus, taquicardia e fibrilação ventricular²¹. A incidência das “arritmias de reperfusão” varia entre 30% e 69%^{7,21}, situando-se na nossa casuística em 51,5% apesar do uso de lidocaína IV em dose de manutenção.

Os resultados encontrados de 58% para sensibilidade, 83% para especificidade e 92% para valor preditivo positivo, são muito semelhantes aos referidos por Kircher e col²¹, que em 56 pacientes estudados encontraram respectivamente 51%, 88% e 88%. A incidência de positividade para este dado varia na literature entre 33% e 96%^{7,21}, situando-se em 49% no nosso material. Acreditamos que os resultados obtidos poderiam ser melhorados com a utilização de técnicas mais sofisticadas, como por exemplo, mapeamento precordial, ou o eletrocardiograma dinâmico em que se procurasse utilizar derivações que mostrassem importante supradesnível do segmento ST.

Estudos experimentais demonstraram que ao reperfundir-se uma coronária artificialmente ocluída obtém-se uma elevação enzimática precoce⁶, o que aliás

já havia sido detectado quando da primeira utilização de EQ para tratamento de IAM em seres humanos²². Com a larga utilização atual de agentes trombolíticos, varios trabalhos demonstraram o mesmo^{9,13,18,25}, tanto para TGO quanto para CK -MB²⁸. Entretanto, o critério de positividade deste dado para recanalização não é unânime na literatura. Alguns consideram como positivo o pico em até 16 h a partir do início dos sintomas¹⁰, outros em até 13 h a partir do seu “aumento súbito”⁷, ou ainda em até 12 h a partir da primeira colheita¹⁷. Os métodos por nós empregados foram semelhantes à descrita por Schröder e col¹⁶ que defendem que, para se estimar o momento da reperfusão sem um controle angiográfico, é preferível usar o início da infusão da droga como ponto de referência; a escolha que fizemos de 12 h a partir daí como critério de positividade foi de certa forma aleatória, levando-se em conta os tempos médios referidos para pacientes reperfundidos ou não^{9,16-18, 25,27}. Desta forma o critério enzimático mostrou o maior número de falso-positivos, e conseqüentemente menor especificidade e valor preditivo positivo; finalmente quanto à incidência de positividade deste critério na literatura, observe-se variação entre 6% e 93%^{7,17}, situando-se em 64% no nosso material.

Como era de se esperar o valor preditivo positivo aumenta à medida em que se avalia um dos sinais isoladamente (76,9%), ou dois (84%), três (96,3%) e quatro (100%) associadamente. De acordo com esta análise demonstrou-se que apenas uma minoria de pts apresenta apenas um critério isolado (16%), ocorrendo na maioria das vezes três deles em conjunto (33%). Neste grupo de pts (com 3 critérios), notou-se apenas 1 falso positivo, que provavelmente ocorreu por reoclusão não detectada clinicamente, o que teria levado à exclusão deste paciente do estudo. Outros autores²¹ relatam valor preditivo de 90% quando admitidos “dor torácica e segmento ST” associados, e esta mesma análise no nosso material mostrou VP + de 100%, porém com apenas 2 pts. Contudo, neste mesmo relato observou-se que, quando havia associação de “dor + segmento ST + arritmias”, o VP + foi de 100%, o que superpõe aos nossos achados.

Nesta análise demonstrou-se que, para todas as variáveis estudadas, existe um maior valor preditivo positivo nos pts com até 3 h de evolução de IAM em relação aos que tinham mais que 3 h, o que foi estatisticamente significativo para segmento ST ($p = 0,004$) e enzimas ($p = 0,019$); em contrapartida, o valor preditivo negativo foi sistematicamente menor no primeiro grupo em comparação ao segundo, com diferenças significativas para dor ($p = 0,007$) e arritmias ($p = 0,008$). A explicação para tais achados provavelmente situa-se no fato de que quanto mais precoce a infusão da droga, maior o índice de recanalização^{16,25,28,29}, o que faria com que no grupo com até 3 h de evolução houvesse maior número de falsos negativos e menor número de falsos positivos em relação ao grupo entre 3 e 6h.

A análise das tabelas I e III, em conjunto, permite observar que os valores preditivos negativos das variáveis estudadas são baixos, especialmente em pts com até 3 h de evolução do IAM. Este fato poderia ser explicado, além do próprio tempo de evolução do IAM, também pelos métodos empregados, pois ao não considerar como dado positivo o aparecimento de arritmias ou a melhora/normalização do segmento ST que ocorresse com mais de 4 h pós infusão da EQ, tem a vantagem de excluir o grupo que apresenta reperfusão tardia, e que certamente pouco ou nada se beneficia da mesma.

Entretanto, do ponto de vista clínico, talvez o mais importante seja o estudo dos valores preditivos positivos, os quais em última análise vão nos permitir avaliar o paciente que, apresentando sinal (is) de recanalização, estaria com sua artéria coronária pérvia. Sob tal aspecto nossos dados demonstram altos valores, tanto quando os sinais de recanalização são estudados isoladamente, como quando em conjunto, sendo tais achados ainda mais evidentes nos pts com IAM tratado precocemente (até 3 h a partir do início do sintoma doloroso).

Em conclusão, nossos achados demonstram que em relação aos parâmetros estudados: a) a maior especificidade e valor preditivo positivo foi relacionada a dor torácica, seguida por arritmia, segmento ST e tempo de pico enzimático; b) a maior sensibilidade e valor preditivo negativo foi observada com o tempo de pico enzimático, seguida de dor torácica, arritmia e segmento ST; c) eles apresentam menores sensibilidades e valores preditivos em relação a especificidades e valores preditivos positivos (exceção feita a sensibilidade/especificidade do tempo de pico enzimático) e d) são bastante confiáveis na sugestão de recanalização pós EQ intravenosa quando 3 ou 4 deles estão presentes, ou ainda quando aparecem em pacientes com até 3 h de evolução do IAM.

SUMMARY

To evaluate the reliability of the clinical and laboratory signs usually used as parameters of coronary recanalization after the use of thrombolytic agents, we studied prospectively 114 patients within six hours following acute myocardial infarction (AMI), who were submitted to streptokinase intravenously (750.000 units in 15 minutes of infusion). Eight patients were excluded because of clinically detected reocclusion, four because they had no cinecoronariography, and one because his data were faulty. In the remaining 101 cases, the mean age was 54.5 ± 10 years, 88 were men, and the mean time between the beginning of infusion and catheterization was 53.83 ± 43 h. The predictive positive values (VP +) were, respectively, for pain, arrhythmia, ST segment alteration and enzymes 97.9%, 94.2%, 91.8%; the negative predictive values (VP—) were, in the same sequence, 46.8%, 40.8%, 37.2% and 50%; their sensitivities were 65.7%, 62.8%, 58.4%

and 77.6%; and finally for specificity they were 95.6%, 86.9%, 82.6% and 73.9%. Studying the VP + according to the incidence of the signs (isolated or associated), the results were 76.9% when there was one signal, 84% with two, 96.3% with three and 100% with all four. Then the patients were divided in a group that was within three hours postAMI and other group that was between three and six hours, the VP + were as follows: 100%/94% for pain ($p = NS$), 97%/88% for arrhythmias ($p = NS$), 100%/75% for ST segment ($p = 0.004$), and 97%/80% for enzymes ($p = 0.019$). The same analysis for VP— showed 22%/62% for pain ($p = 0.007$), 17%/55% for arrhythmias ($p = 0.008$), 21%/47% for ST segment ($p = NS$) and 27%/61% for enzymes ($p = NS$).

It may be concluded that: a) thoracic pain showed the best specificity and positive predictive value, followed by arrhythmia, ST segment and time of enzymatic peak; in relationship to sensitivity and negative predictive value, the best was obtained for time of enzymatic peak, followed by thoracic pain, arrhythmia and ST segment; b) the laboratorial signs studied showed in general less sensitivities and negative predictive values in relationship to specificities and positive predictive values (with exception of sensitivity/specificity of the enzymes), and are reliable indicators of successful recanalization after intravenous streptokinase when three of four of them are present, or when they appear in patients within three hours post infarction.

REFERÊNCIAS

- Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Kosterling H, Oster H, Leitz K—Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol*, 2: 354, 1979.
- Kordenat RK, Kezdi P—Experimental intracoronary thrombosis and selective in situ lysis catheter technique. *Am J Cardiol*, 30: 640, 1972.
- Muller JE, Maroko PE, Braunwald E—Evaluation of precordial electrocardiographic mapping as a means of assessing changes in myocardial ischemic injury. *Circulation*, 52:16,1975.
- Axelrod PJ, Verrier RL, Lown B—Vulnerability to ventricular fibrillation during acute coronary occlusion and release. *Am J Cardiol*, 36: 776,1975.
- Jarmakani JM, Limbird L, Graham TC, Marks AR—Effects of reperfusion on myocardial infarct and the accuracy of estimating infarct size from serum creatinine phosphokinase in the dog. *Cardiovasc Res*, 10: 245,1976.
- Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR—Effect of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest*, 61:1048,1978.
- Ganz W, Geft I, Shah PK, Lew AS, Rodrigues L, Weiss T, Maddahi J, Berman DS, Charuzi Y, Swan HJC—Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 53: 1209, 1984.
- Anderson JL, Marshall HW, Askins JC, Lutz JR, Sorensen SJ, Menlove RL, Yanowitz FJ, Hagan AD—A randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 70: 606,1984.
- The ISAM Study Group—A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 314: 1465, 1986.
- Olson HO, Butman SM, Piters KM, Gardin JM, Lyons KP, Jones L, Chilazi G, Kumar A, Colombo A—A randomized controlled trial of intravenous streptokinase in evolving myocardial infarction. *Am Heart J*. 111: 1021, 1986.
- Gold HK, Leinbach RC, Buckley MJ, Levine FH, Austen WG—Intracoronary streptokinase in evolving myocardial infarction. *Hospital Practice*, September 1981. p. 105.
- Rentrop P, Blanke H, Karsh KR, Kaiser H, Kosterling H, Leitz K—Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Circulation*, 63: 307,1981.
- Mathey DO, Kuck K, Tilsner V, Krebbe H, Bleifeld W—Nonsurgical coronary recanalization in acute myocardial infarction. *Circulation*, 63: 489,1980.
- Lew Ad, Laramée P, Cercek B, Rodrigues L, Shan PK, Ganz W—The effects of the rate of infusion of streptokinase and the duration of symptoms on the time interval to reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 72: 1053, 1985.
- Fine DG, Weiss AT, Sapoznikov D, Welber S, Applebaum D, Lotan C, Hasin Y, Ben-David Y, Koren G, Gotsman MS—Importance of early initiation of intravenous streptokinase therapy of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 58: 411,1986.
- Schröder R, Biamino G, Leitner E, Linderer T, Bruggemann T, Heitz J, Vohringer H, Wegscheider K—Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*, 67: 536,1983.
- Ong L, Reiser P, Coromilas J, Scherr L, Morrison J—Left ventricular function and rapid release of creatine kinase MB in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 309: 1,1983.
- Blanke H, Hardenberg D, Cohen M, Kaiser H, Karch KR, Holt J, Smith H, Rentrop P—Patterns of creatine kinase release during acute myocardial infarction reperfusion: comparison with conventional treatment and correlation with infarct size. *JACC*, 3: 675, 1984.
- Solimene MC, Bellotti G, Ramires JAF, 8Uva LA, Rosa EA, Pileggi F—Arritmias de reperfusão no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 47: 71,1986.
- Miller FC, Krucoff MW, Satler LF, Green CE, Fletcher RD, Del Negro AA, Pearle DL, Kent KM, Rackley CE—Ventricular arrhythmias during reperfusion. *Am Heart J*. 112: 928, 1986
- Kircher BJ, Topol EJ, O'Neill WW, Pitt B—Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*, 59: 513,1987.
- Hust JW, Rackley CE, Schlant RC, Sonnenblick EH, Wallace AN, Wenger NK—The Heart Arteries and Veins, 6° ed, Nova York, McGraw III, Inc. 1986. p. 305.
- Esente P, Giambartolomei A, Gensini GG, Dator C—Coronary reperfusion and Bezold-Jarish reflex (bradycardia and hypotension). *Am J Cardiol*, 52: 221, 1983.
- Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, 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.
- Nicolau JC, Lorga AM, Bellini AJ, Garzon SAC, Jacob JLB, Greco OT, Machado NCS, Massari C, Ribeiro RA, Ardito RV, Brile DM—Estreptoquinase intravenosa no infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 50: 87,1988.
- Nicolau JC, Massari C, Ribeiro RA, Garzon SAC, Machado NCS, Jacob JLB, Bellini AS, Brambatti JC, Greco OT, Ardito RV, Lorga AM—Correlação entre CK-MB, TGO e sinais clínicos de reperfusão com o uso de estreptoquinase intravenosa. *Arq Bras Cardiol*, 49 (supl I): 87, 1987.
- 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.
- Kennedy JW, Gensini GG, Timmis CG, Maynard C—Acute myocardial infarction treated with intracoronary streptokinase: a report of the Society of Cardiac Angiography. *Am J Cardiol*, 55: 871, 1985.
- Pimentel WA, Büchler JR, Esteves CA, Piegas LS, Timerman A, Manrique R, Moraes AG, Paulista PP, Souza LCB, Jatene AD, Souza JEMR—Trombólise intracoronária no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 46: 177,1986.