

Preditores da Sobrevida Intra-Hospitalar em Pacientes Infartados Submetidos à Terapêutica Fibrinolítica

José Carlos Nicolau, Maria Auxiliadora Ferraz Vieira Pinto, Paulo Roberto Nogueira, Adalberto Menezes Lorga, José Luis Balthazar Jacob, Sérgio Aloisio Coimbra Garzon
São José do Rio Preto, SP

Objetivo - Analisar os preditores de sobrevida intra-hospitalar em uma população de pacientes infartados submetidos a uma mesma rotina terapêutica que inclui estreptoquinase (EQ) IV na dose de 750.000 unidades.

Métodos - Foram incluídos de forma prospectiva e consecutiva 332 pacientes (idade média $55,6 \pm 10$ anos, 82,3% homens), com infarto agudo do miocárdio (IAM) de no máximo 6h de evolução. Utilizando análises de regressão simples e múltipla, as seguintes variáveis foram selecionadas para correlação com sobrevida: fração de ejeção (FE) do VE à ventriculografia $>50\%$; pico de CK-MB ≤ 100 UI/l; sexo masculino; tratamento invasivo (cirurgia ou angioplastia); coronária “culpada” patente à cine; idade ≤ 65 anos; intervalo entre o início da dor e o início da infusão de EQ ≤ 3 h; coronária “culpada” com lesão residual $<70\%$; localização inferior do IAM ao ECG; ausências de hipotensão per-peri infusão de EQ, IAM prévio, doença multi-arterial coronária e reinfarto.

Resultados - Em análise de regressão simples correlacionaram-se significativamente com sobrevida FE $>50\%$ ($p < 0,001$), pico de CK-MB ≤ 100 UI/l ($p = 0,003$), e ausências de hipotensão ($p < 0,001$), IAM prévio ($p = 0,009$), doença multi-arterial coronária ($p = 0,02$) e reinfarto ($p = 0,049$). Em análise de regressão múltipla, correlacionaram-se com sobrevida de maneira independente FE $>50\%$ ($p = 0,017$), e ausências de hipotensão ($p < 0,01$), doença multi-arterial coronária ($p = 0,032$) e reinfarto ($p = 0,037$).

Conclusão - Os dados apresentados enfatizam o conceito de se prevenir a aterosclerose e preservar a viabilidade miocárdica, através de medidas diretas, como a própria recanalização, ou através de medidas indiretas, como a prevenção da hipotensão e do reinfarto.

Palavras-chave: infarto agudo do miocárdio, agentes fibrinolíticos, fração de ejeção

Predictors of Survival During the In-Hospital Phase in Infarcted Patients Undergoing Fibrinolytic Therapy

Purpose - To analyze the in-hospital predictors of survival in a population of infarcted patients submitted to the same therapeutic protocol that included IV streptokinase (SK) in the dose of 750,000 units.

Methods - Three hundred and thirty two patients (mean age 55.6 ± 10 years, 82.3% men) with acute myocardial infarction (AMI) were studied within six hours of onset of symptoms in a prospective and consecutive protocol. Using simple and multiple regression analysis, the following variables were selected for correlation with survival: LV ejection fraction by contrast ventriculography $>50\%$; CK-MB peak ≤ 100 UI/l; male sex; invasive treatment (surgery or angioplasty); patent “culprit” coronary on cineangiography; age ≤ 65 years; time interval between the onset of pain and the beginning of SK infusion ≤ 3 hours; residual obstruction $<70\%$ at the “culprit” coronary; inferior AMI location on ECG; absence of hypotension per-peri SK infusion, previous AMI, multivessel coronary artery disease and reinfarction.

Results - By simple regression analysis, ejection fraction $>50\%$ ($p < 0,001$), CK-MB peak ≤ 100 UI/l ($p = 0,003$), and the absence of hypotension ($p < 0,001$), previous AMI ($p = 0,009$), multivessel coronary artery disease ($p = 0,02$) and reinfarction ($p = 0,049$), correlated significantly with survival. By multiple regression analysis ejection fraction $>50\%$ ($p = 0,017$) and the absence of hypotension ($p < 0,01$), multivessel coronary artery disease ($p = 0,032$) and reinfarction ($p = 0,037$) correlated independently with survival.

Conclusion - The data presented strongly support the concept of preventing atherosclerosis and maintaining myocardial viability using either direct measures such as recanalization, or indirect measures such prevention of hypotension and reinfarction.

Key-words: acute myocardial infarction, fibrinolytic agents, ejection fraction

Arq Bras Cardiol, volume 61, nº 3, 143-148, 1993

A procura de marcadores para mortalidade/sobrevivência tem sido uma constante em pacientes acometidos de infarto agudo do miocárdio (IAM). Em 1912, Herrick¹ já referia que a evolução clínica dos mesmos devia ser influenciada pelo tamanho do infarto, localização e número de coronárias comprometidas, pressão sangüínea, condição do miocárdio não afetado pela artéria comprometida, e pela habilidade dos vasos remanescentes em realizar o seu trabalho.

Os anos que se seguiram presenciaram um desenvolvimento extremamente rápido e importante no conhecimento sobre o assunto², e técnicas estatísticas modernas permitem hoje análises e conclusões nunca dantes imaginadas.

Assim, o objetivo deste estudo foi o de analisar, em pacientes infartados submetidos a estreptoquinase (EQ) IV de forma prospectiva e consecutiva, as variáveis que poderiam influenciar a sobrevivência precoce destes indivíduos (fase intra-hospitalar).

Métodos

Estudaram-se, prospectiva e consecutivamente, 332 pacientes que preencheram pelo menos dois dos critérios clássicos para diagnóstico de IAM (dor, elevação enzimática e alteração eletrocardiográfica compatível). Todos foram submetidos ao mesmo esquema terapêutico que incluiu EQ-IV (750.000 U em 15min de infusão).

Os critérios de inclusão levaram em consideração: idade "funcional" ≤ 70 anos (pacientes com >70 anos podiam ser incluídos desde que psíquica e biologicamente preservados); clínica sugestiva de IAM com início dos sintomas de no mínimo 20min e no máximo 6h em relação ao início da infusão de EQ; elevação do segmento ST $\geq 1,5$ mm em pelo menos duas derivações contíguas do ECG convencional de 12 derivações. Os critérios de exclusão foram os clássicos para uso de EQ e heparina.

Considerou-se reinfarto quando houve o aparecimento de pelo menos dois dos seguintes critérios: reelevação enzimática, aumento ou aparecimento do supradesnível do segmento ST na parede acometida, recorrência da dor anginosa, reaparecimento de distúrbios da condução que tivessem desaparecido anteriormente.

A dose total de EQ utilizada foi de 750.000U infundida IV em 15min, sendo 200.000U "em bolo". Heparina foi empregada como terapêutica adjuvante, na dose de 5.000U IV imediatamente antes do início da infusão de EQ, seguida de 1.000U/h de maneira contínua, ajustando-se o gotejamento no sentido de manter o tempo de trombolastina parcial ativado em torno do dobro em re-

lação a seus valores controle. Aspirina não foi utilizada de forma rotineira principalmente pelo fato de que muitos dos pacientes eram encaminhados para cirurgia, que tem sua morbi-mortalidade aumentada quando realizada na vigência da aspirina. Além disso, a nosso ver ainda não se conseguiu demonstrar de maneira definitiva o eventual efeito benéfico somatório da associação heparina + aspirina em relação a cada composto isoladamente. Amostras sangüíneas para dosagens enzimáticas (CK-MB) eram obtidas a cada 3h; quando os níveis enzimáticos começavam a abaixar, considerava-se a dosagem anterior como sendo o "pico", e as amostras passavam a ser colhidas de 6/6h até sua normalização.

Foram indicados estudos cinecoronariográfico e ventriculográfico para todos os pacientes, de preferência entre 48 e 72h pós-intusão de EQ, sendo realizado em 303 deles. Destes, foram excluídos três cujos exames foram realizados em outras Instituições, restando, portanto, ao final, 300 casos (90,4% do total de 332 pacientes). Procedimentos invasivos tipo cirurgia de revascularização miocárdica e/ou angioplastia transluminal coronária foram indicados sempre que se notou importante(s) área(s) miocárdica(s) "em risco", ou seja, viável e irrigada por uma ou mais coronárias com obstrução da luz^{3,70%}.

As variáveis correlacionadas com sobrevivência foram: fração de ejeção (FE) global do VE $>50%$ à ventriculografia contrastada; ausência de hipotensão per-peri infusão de EQ; pico de CK-MB ≤ 100 UI/I; ausência de IAM prévio; ausência de doença multi-arterial coronária (não mais que uma coronária obstruída^{3,70%}); ausência de reinfarto; sexo masculino; tratamento invasivo (cirurgia ou angioplastia) ainda na mesma internação; artéria coronária relacionada ao IAM patente à cine, definida como "TIMI" 2-3³; idade ≤ 65 anos; tempo entre o início da dor e o início da infusão de EQ ≤ 3 h; artéria coronária relacionada ao IAM com obstrução residual $<70%$; localização inferior do IAM. Detalhes do protocolo foram publicados anteriormente⁴.

Do ponto de vista estatístico, conseguiram-se os dados da média e desvio-padrão, utilizando-se o programa "Statistics", parte de "Systat"⁵. Nas análises de regressão foi utilizado o modelo geral multivariado $Y=XB+E$, onde Y é um vetor ou matriz de dependente variável (no caso sobrevivência), X é um vetor ou matriz de variáveis independentes (as diversas variáveis correlacionadas com sobrevivência), B é um vetor ou matriz de coeficiente de regressão e E é um vetor ou matriz de erros aleatórios. As comparações foram feitas como regressão simples (cada variável independente era testada contra sobrevivência) e múltipla (todas as variáveis independentes testadas ao mesmo tempo contra sobrevivência). As análises foram realizadas, utilizando-se o programa "Multivariate General Linear Hypothesis", também parte do "Systat"⁶. Nas comparações entre médias e desvios padrão utilizou-se o teste

“t” de Student para amostras não pareadas, e nas comparações entre proporções o “Compare Two Proportions”, ambos parte do “Primer of Biostatistics”⁷.

Resultados

A idade média dos 332 infartados incluídos no estudo foi de 55,6±10 (±DP) anos, sendo 82,3% deles do sexo masculino. O tempo médio entre o início da dor e o início da infusão de EQ foi de 171,9±94,7 (±DP) minutos em 330 pacientes (em dois não foi possível precisar o início do sintoma doloroso). O tempo médio entre o início da infusão de EQ e o estudo hemodinâmico foi de 61,2±58,7 (±DP) horas em 300 pacientes que se submeteram ao exame no Instituto de Moléstias Cardiovasculares (7 pacientes realizaram o estudo após a 1ª semana de evolução e, excluindo-se os mesmos, esta média cai para 54,6±30h). Dos 32 restantes, três foram estudados em outro Serviço, 12 foram a óbito antes da realização do exame, e 17 recusaram-se ao mesmo, ou foram considerados em condições clínicas muito desfavoráveis.

A tabela I mostra as incidências das diversas variáveis analisadas na população estudada, inclusive com o percentual de sobreviventes à fase hospitalar, de 91,9%. A tabela II mostra as sobrevidas de acordo com as diversas variáveis analisadas, onde se nota que sobrevidas significativamente maiores foram obtidas naqueles pacientes com FE >50%, com pico de CK-MB £100 UI/I, e com ausências de hipotensão, IAM prévio, e doença multi-arterial coronária, em relação àqueles que não apresentavam tais características. A tabela III mostra, em análise de regressão simples, a correlação entre as variáveis independentes e sobrevida. Correlações significantes do ponto de vista estatístico ocorreram nos pacientes com FE >50%, pico de CK-MB £100 UI/I, e com ausências de hipotensão, IAM prévio, doença multi-arterial coronária e reinfarto. Se utilizarmos dados globais ao invés de dicotomizados, idade passa a apresentar significância estatística (p=0,031) e pico de CK-MB deixa de apresentar (p=0,203). Levando-se em conta apenas os 214 pacientes

que serão utilizados nas análises de regressão múltipla, pico de CK-MB £100 UI/I e ausência de reinfarto deixam de apresentar significância, e sexo masculino passa a apresentar (p=0,041).

Em análise de regressão múltipla (tab IV), na qual foram estudados em conjunto 214 pacientes com todos os

Tabela II - Sobrevida de acordo com a presença (sim) ou ausência (não) de cada uma das variáveis analisadas

	Sim	Não	95% IC	p
Fração de ejeção >50%	98	86,9	5,1 a 17,1	0,001
Ausência hipotensão	93,7	72,4	10,9 a 37	<0,001
Pico CK-MB ≤100 UI/I	95,5	84	3,8 a 19,1	0,009
Ausência IAM prévio	94,4	81,8	2,9 a 20,3	0,020
Ausência DMC	98	92,1	1 a 10,8	0,037
Ausência reinfarto	92,8	82,1	0,1 a 21,3	0,104
Sexo masculino	93	86,5	-4,6 a 12,5	0,504
Cirurgia angioplastia	94,1	89,1	-0,9 a 10,9	0,146
Obstrução residual <70%	100	94,5	-3 a 14	0,414
Idade ≤65 anos	92,7	87,7	-2,8 a 12,8	0,321
Dor/infusão ≤3h	93,3	89,8	-2,5 a 9,5	0,347
Patência coronária	97	94,4	-3,3 a 8,5	0,592
IAM inferior	92,2	91,5	-5,3 a 6,6	0,984

DMC- doença multi-arterial coronária; IAM- infarto agudo do miocárdio

Tabela III - Correlação entre as diversas variáveis e sobrevida - análise de regressão simples

Variáveis independentes*	P
Fração ejeção >50%	<0,001
Ausência hipotensão	<0,001
Pico CK-MB ≤100 UI/I	0,003
Ausência IAM prévio	0,009
Ausência DMC	0,020
Ausência reinfarto	0,049
Sexo masculino	0,093
Cirurgia/angioplastia	0,103
Obstrução residual <70%	0,204
Idade ≤65 anos	0,209
Dor/infusão ≤3h	0,257
Patência coronária	0,392
IAM inferior	0,835

* Variável dependente sobrevida; DMC- doença multi-arterial coronária; IAM- infarto agudo do miocárdio

Tabela I - Incidência das diversas variáveis analisadas na população estudada.		
Fração ejeção >50%	61/260	(23,5%)
Ausência hipotensão	303/332	(91,3%)
Pico CK-MB ≤100 UI/I	219/269	(81,4%)
Ausência IAM prévio	288/332	(86,7%)
Ausência DMC	148/300	(49,3%)
Ausência reinfarto	304/332	(91,6%)
Sexo masculino	273/332	(82,3%)
Cirurgia/angioplastia	185/332	(55,7%)
Obstrução residual <70%	28/300	(9,3%)
Idade ≤65anos	50/332	(15,1%)
Dor/infusão ≤3h	193/330	(58,5%)
Patência coronária	233/300	(77,7%)
IAM inferior	153/332	(46,1%)
Sobrevida global	305/332	(91,9%)

DMC- doença multi-arterial coronaria; IAM - infarto agudo do miocardio

Tabela IV - Correlação entre as diversas variáveis e sobrevida - análise de regressão múltipla	
Variáveis independentes*	P
Fração de ejeção >50%	<0,017
Ausência hipotensão	<0,010
Pico CK-MB ≤100 UI/I	0,519
Ausência IAM prévio	0,110
Ausência DMC	0,032
Ausência reinfarto	0,037
Sexo masculino	0,075
Cirurgia angioplastia	0,516
Obstrução residual <70%	0,746
Idade ≤65 anos	0,933
Dor/infusão ≤3h	0,474
Patência coronária	0,350
IAM inferior	0,438

* Variável dependente=sobrevida; DMC-doença multi-arterial coronaria; IAM- infarto agudo do miocárdio

dados completos, as variáveis que se correlacionaram significativamente com sobrevida foram FE >50% e ausências de hipotensão, doença multi-arterial coronária e reinfarto. Utilizando dados globais ao invés de dicotomizados, ausência de reinfarto deixa de apresentar significância, mas fica próximo a isto ($p=0,054$). As outras variáveis apresentaram comportamentos similares.

Discussão

As análises de regressão múltiplas, apesar de muito importantes no sentido de fornecer as variáveis que independentemente se correlacionam com sobrevida, são de comparação muito difícil, uma vez que, como bem colocado por Grunkemeier⁸, não é uma operação padrão e que, portanto, levaria sempre a resultados uniformes. Algumas das decisões que afetam este tipo de análise, segundo o mesmo, são: o tipo de paciente incluído; quais as variáveis incluídas; como transformar, dimensionar ou pesar as variáveis; como manusear dados que faltam; quando e como agrupar variáveis contínuas, etc. Se se quiser ir um pouco além, poder-se-ia dizer que a comparação de estudos que utilizam este tipo de análise deveria, idealmente, ser feita apenas entre modelos absolutamente semelhantes, o que é praticamente impossível. Assim, sempre que possível, far-se-ão comparações com dados de análises univariadas.

Outro item importante é o que diz respeito à dose de EQ utilizada no presente estudo, onde se procurou escolher a menor dose eficaz. Na realidade, até o presente não se conseguiu comprovar a teórica superioridade da dose de 1,5 milhão de unidades sobre a de 750.000; ao contrário, os três únicos trabalhos que compararam estas dosagens de maneira aleatória concluíram, por ausência de diferenças significativas entre ambas, seja em relação a índices de recanalização ou alterações hematológicas^{9,10}, seja em relação à função ventricular esquerda (Nicolau e col, submetido para apreciação - XV Congresso da Sociedade Européia de Cardiologia - 1993).

Apesar deste estudo levar em consideração apenas o período de internação do paciente, para efeito comparativo, os trabalhos que relataram seus resultados para até 35 dias foram aqui incluídos. Assim, individualmente, praticamente todas as variáveis analisadas no presente já foram correlacionadas com sobrevida/mortalidade por outros¹¹⁻³¹. Neste material entretanto, apesar de que a presença de qualquer das variáveis levou a um maior percentual de sobreviventes em relação à ausência da mesma, em análise comparativa utilizando-se o teste "t" de Student (tab. II), apenas pacientes com FE >50%, pico de CK-MB ≤ 100 UI/l, e ausências de hipotensão, IAM prévio e doença multi-arterial coronária, tiveram sobrevidas significativamente maiores em relação àqueles que não apresentavam tais características.

Apesar de raro em nosso meio, análises de regressão têm sido utilizadas com frequência na literatura na avaliação de dados como os aqui descritos. O grupo "TAMI" é um dos mais ativos neste tipo de avaliação estatística: a) em uma amostra de 332 pacientes³², encontraram, em análise univariada, correlações significativas entre mortalidade e disfunção na área não infartada ($p=0,006$), número de artérias coronárias comprometidas ($p=0,006$) e FE global de VE ($p=0,025$); b) em um grupo de 708 pacientes^{33,34}, as seguintes variáveis correlacionaram-se significativamente com mortalidade intrahospitalar: idade, diabetes/hipertensão, sexo, pressão arterial, número de vasos comprometidos, fração de ejeção global do VE, mobilidade da zona não infartada, fluxo na coronária relacionada ao IAM aos 90min pós-infusão de fibrinolítico e movimento da zona relacionada ao IAM. Outras variáveis analisadas que não mostraram correlações significativas foram a frequência cardíaca, localização eletrocardiográfica e artéria relacionada ao IAM. Em análise multivariada com as mesmas variáveis, encontraram significância estatística para número de coronárias obstruídas importantemente (tanto para 75% quanto para 50% do diâmetro do vaso), FE do VE, idade e fluxo pela artéria relacionada ao IAM de acordo com a classificação do "TIMI" (0-1 vs 2-3). De acordo com esses resultados, concluíram que um vaso a mais comprometido corresponde, em termos de risco, a 15 anos adicionais na idade; c) em um grupo especial de pacientes que apresentaram reperfusão seguida de isquemia recorrente, encontraram, em análise de regressão múltipla, ausência de choque cardiogênico à apresentação ($p=0,002$) e tratamento com sucesso iniciados nos primeiros 90min de isquemia ($p=0,045$), como as únicas variáveis correlacionadas com sobrevida hospitalar³⁵.

Outros grupos reportaram seus dados com o mesmo tipo de análise estatística: Simoons e col³⁶, avaliando sexo, hipertensão, diabetes, claudicação, angina, IAM prévio, uso de b-bloqueadores, localização do IAM e tipo de tratamento utilizado (EQ ou placebo), encontraram diabetes, IAM prévio e utilização de placebo, como significativamente relacionados à mortalidade aos 30 dias de seguimento. O grupo "TIMI"³⁷, analisando 756 pacientes, testaram uso anterior de drogas antiplaquetárias ou anticoagulantes, sexo, história de diabetes, história de hipertensão, número de coronárias obstruídas >60% do diâmetro, história de IAM ou doença gastrointestinal, acidente vascular cerebral transitório, insuficiência cardíaca ou angina, presença de estertores pulmonares à admissão, dor persistente após administração de rt-PA, fase do protocolo, local do IAM, cirurgia cardíaca durante a hospitalização, idade, pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, dose de rt-PA/kg e tempo entre o início dos sintomas e o início da infusão do fibrinolítico. Em análise de regressão múltipla, encontrou sexo feminino ($p=0,03$), número de vasos comprometidos ($p=0,002$), história de insuficiência cardíaca ($p=0,008$), dor persistente

imediatamente após administração do fibrinolítico ($p=0,014$) e idade ($p=0,034$) como significativamente correlacionadas com mortalidade intra-hospitalar. Finalmente, o mesmo grupo, analisando os 3.339 pacientes incluídos na fase II³⁸, encontrou (análise univariada) idade 370 anos, história de IAM prévio, localização anterior do IAM, estertores em mais de 1/3 dos pulmões, hipotensão e bradicardia sinusal à admissão, sexo feminino e diabetes, como significativamente correlacionadas com mortalidade. Neste estudo, consideraram-se apenas dados clínicos e eletrocardiográficos obtidos na internação do paciente, antes da infusão do fibrinolítico (com exceção de sexo e diabetes, que foram acrescentados de forma retrospectiva), e demonstrou-se que, quanto maior o número dessas variáveis presentes, maior a chance do paciente vir a falecer, complicação que variou entre 1,5% (nenhuma variável presente) e 17,2% (presença de quatro ou mais das mesmas). Note-se que indivíduos com choque cardiogênico ou edema pulmonar foram excluídos.

Comparativamente encontrou-se, no presente, em análise de regressão simples (tab. III), correlações significativas entre sobrevida e FE $>50\%$ ($p<0,001$), pico de CK-MB ≤ 100 UI/l ($p=0,003$), e ausências de hipotensão ($p<0,001$), IAM prévio ($p=0,009$), doença multi-arterial coronária ($p=0,02$) e reinfarto ($p=0,049$). Em análise de regressão múltipla, correlacionaram-se independentemente com sobrevida FE $>50\%$ ($p=0,017$), e ausências de hipotensão ($p=0,01$), doença multi-arterial coronária ($p=0,032$) e reinfarto ($p=0,037$).

Ao que seja do nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho a demonstrar correlação independente entre sobrevida e hipotensão per-peri infusão de EQ. O primeiro dado a ser salientado é que, neste grupo, quatro pacientes (13,8%) chegaram ao Hospital já no subgrupo IV de Forrester, dos quais três foram a óbito. Por outro lado, apesar de alguns admitirem que a hipotensão que ocorre pós-infusão de EQ pode não ser necessariamente danosa³⁹, Lew e col⁴⁰ referem correlação da mesma com extensão do dano miocárdico. Advogam que, nestes pacientes, a combinação de hipotensão e taquicardia compensatória pode diminuir ainda mais a perfusão para o miocárdio agudamente isquêmico, acelerando talvez o processo de necrose e reduzindo, dessa forma, a quantidade de miocárdio passível de salvamento. Além disso, lembram os autores que a hipotensão pode levar a hipoperfusão do miocárdio não-isquêmico, especialmente naquelas regiões supridas por colaterais ou por artérias coronárias estenóticas. Os resultados deste trabalho estão de acordo com tais considerações no sentido de que, em análise de regressão múltipla, a única variável que se correlacionou significativamente com hipotensão foi pico de CK-MB >100 UI/l ($p=0,004$), sugerindo realmente uma relação entre tamanho do IAM, hipotensão e mortalidade. A favor desse raciocínio, os dados do "GISSI-2" mostram que o grupo de pacientes que apresentou hipotensão relacionada à EQ teve 13,8% de mor-

talidade hospitalar, contra 8,2% naquele sem tal complicação (A. Maggione, comunicação pessoal). Esta diferença foi altamente significativa, com $p<0,001$ e IC (95%) entre 2,9 e 8,3%.

O presente estudo permite concluir que os dados obtidos enfatizam a necessidade de se atuar de maneira intensa na prevenção da doença aterosclerótica coronária, que quanto mais difusa mais letal, e na preservação da viabilidade miocárdica pós oclusão aguda, seja através de medidas diretas, como a própria recanalização, seja através de indiretas, como as que procuram evitar a hipotensão e o reinfarto.

Agradecimentos

Aos Drs Edwaldo Camargo pelas sugestões e José Antonio Franchini Ramires, pelo incentivo.

Referências

1. Herrick JB - Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA, 1912; 59: 2015-20.
2. Fye WB - Acute myocardial infarction: a historical summary. In: Gersh BJ, Rahimtoola SH, eds. - Acute Myocardial Infarction. 1st ed. New York: Elsevier, 1991; 3-13.
3. TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group - The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. N Engl J Med. 1985; 312: 932-6.
4. Nicolau JC - Estreptoquinase no infarto agudo do miocárdio: avaliação dos fatores determinantes da sobrevida a curto e longo prazos (Tese de Doutorado). Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 1992: 133p.
5. Wilkinson L - Statistics. In: Wilkinson L, ed. - Systat: the System for Statistics. 3rd ed. Evanston: Systat Inc., 1986 (Cap 9): 1-13.
6. Wilkinson L - Multivariate general linear hypothesis. In: Wilkinson L, ed. - Systat: the System for Statistics. 3rd ed. Evanston: Systat Inc., 1986 (cap 13): 1-12.
7. Glantz SA - Primer of Biostatistics. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 1998.
8. Grunkemeier GL - Statistical analysis of prosthetic valve series. In: Rabago G, Cooley DA, eds. - Heart Valve Replacement: Current Status and Future Trends. New York: Futura Publishing, 1987: 11-25.
9. Gottlich CM, Cooper B, Schumacher JR, Hillis LD - Do different doses of intravenous streptokinase alter the frequency of coronary reperfusion in acute myocardial infarction? Am J Cardiol, 1988; 62: 843-6.
10. Six AJ, Louwerenburg HW, Braams R et al - A double-blind randomized multicenter dose-ranging trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 1990; 65: 119-23.
11. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, Maynard C, Stadius M, Sheehan FH, Ritchie JL - The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. Circulation, 1988; 77: 345-52.
12. Gissi (Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinase Nell'Infarto Miocardico) - Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet, 1986; 1: 397-401.
13. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet, 1988; 1: 349-60.
14. GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico) - GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. Lancet, 1990; 336: 65-71.
15. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet, 1992; 339: 1-18.
16. Sleight P - Survival following thrombolytic therapy. Eur Heart J, 1990; 11(suppl F): 1-4.

17. Shah PK, Pichler M, Berman DS, Singh BN, Swan HJC - Left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography in early stages of First transmural myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1980; 45: 542-6.
18. White HD - Relation of thrombolysis during acute myocardial infarction to left ventricular function and mortality. *Am J Cardiol*, 1990; 66: 92-5.
19. Kennedy JW, Gensini GG, Timmis GC, Maynard C - Acute myocardial infarction treated with intracoronary streptokinase: a report of the Society for Cardiac Angiography. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 871-7.
20. Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM, von der Lippe G, Jensen G, Hampton JR - Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet*, 1988; 11: 525-30.
21. Ohman EN, Califf RM, Topol EJ et al - Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction: TAMI Study Group. *Circulation*, 1990; 82: 781-91.
22. Pimentel WA F^o, Büchler JR, Esteves CA et al - Trombólise intracoronaria no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 1986; 46: 177-82.
23. Silva LA, Duprat R F^o, Ribeiro E et al - O uso da estreptoquinase por via venosa no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 48: 275-9.
24. Schroder R, Vöhringer H, Linderer T, Biamino G, Brüggemann T, Leitner ER - Follow-up after coronary arterial reperfusion with intravenous streptokinase in relation to residual myocardial infarct artery narrowings. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 313-7.
25. Kereiakes DJ, Topol EJ, George BS et al - Myocardial infarction with minimal coronary atherosclerosis in the era of thrombolytic reperfusion: TAMI Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 304-12.
26. Lew AS, Hod H, Cercek B, Shah PK, Ganz W - Mortality and morbidity rates of patients older and younger than 75 years with acute myocardial infarction treated with intravenous streptokinase. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 1-5.
27. Smith SC Jr, Gilpin E, Ahnve S et al - Outlook after acute myocardial infarction in the very elderly compared with that in patients aged 65 to 75 years. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 16: 784-92.
28. Grines CL, DeMaria AN - Optimal utilization of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: concepts and controversies. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 16: 223-31.
29. Mark DB, Hlatky MA, O'Connor CM et al - Administration of thrombolytic therapy in the community hospital: established principles and unresolved issues. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12: 32A-43A.
30. Lew AS, GeR I, Rodriguez RNL, Shah PK, Swan HJC, Ganz W - Short and long-term mortality following intracoronary or intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5(suppl): 496(resumo).
31. Martin G, Kennedy JW - Thrombolytic therapy in the management of acute myocardial infarction, part 2: influence on mortality. *Mod Conc Cardiovasc Dis*, 1990; 59: 13-8.
32. Grines CL, Topol EJ, Califf RM et al - Prognostic implications and predictors of enhanced regional wall motion of the noninfarct zone after thrombolysis and angioplasty therapy of acute myocardial infarction: TAMI Study Group. *Circulation*, 1989; 80: 245-53.
33. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Lee KL - Insights derived from the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) trials. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12: 24A-31A.
34. Muller DW, Topol EJ, Ellis SO, Sigmon KN, Lee K, Califf RM - Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: TAMI Study Group. *Am Heart J*, 1991; 121: 1042-9.
35. Ellis SG, Debowey D, Bates ER, Topol EJ - Treatment of recurrent ischemia after thrombolysis and successful reperfusion for acute myocardial infarction: effect on in-hospital mortality and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 752-7.
36. Simoons ML, Serrys PW, van der Brand M et al - Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7: 717-28.
37. Chaitman BR, Thompson B, Wittry MD et al - The use of tissue-type Masminogen activator for acute myocardial infarction in the elderly: results From thrombolysis in myocardial infarction phase I, open label studies and the thrombolysis in myocardial infarction phase II pilot study. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 14: 1159-65.
38. Hillis LD, Forman S, Braunwald E - Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: TIMI Phase II Co-Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 16: 313-5.
39. Yusuf S, Sleight P, Held P, McMahon S - Routine medical management of acute myocardial infarction: lessons from overviews of recent randomised controlled trials. *Circulation*, 1990; 82(suppl II): 117-34.
40. Lew AS, Laramee P, Cercek B, Shah PK, Ganz W - The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1985; 72: 1321-6.