

Função Ventricular Esquerda na Fase Aguda de Infartados Submetidos Aleatoriamente a 750.000 ou 1,5 Milhão de Unidades de Estreptoquinase

José Carlos Nicolau, Maria Auxiliadora Ferraz Vieira Pinto, Paulo Roberto Nogueira, José Luiz Balthazar Jacob, Adalberto Menezes Lorga, Sérgio Aloízio Coimbra Garzon

São José do Rio Preto, SP

Objetivo – Comparar as doses de 750.000 e 1,5 milhão de unidades (U) de estreptoquinase (EQ), em relação à função sistólica do ventrículo esquerdo (VE), analisada através da ventriculografia contrastada.

Métodos – Incluíram-se 110 pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) ≤ 6 h de evolução (idade mediana 60 anos, 83,6% homens) que receberam, aleatoriamente, 750.000U de EQ em 15min (55 pacientes), ou 1,5 milhão em 30min (55 pacientes). A meta principal do estudo foi a comparação entre os grupos em relação à fração de ejeção (FE), encurtamento global e regional do VE, obtidas no 5º dia do IAM.

Resultados – Os grupos 750.000 e 1,5 milhão mostraram-se homogêneos em relação a 15 variáveis analisadas. Em relação à meta principal do estudo, encontraram-se, respectivamente para os grupos: a) análise da FE (mediana): 64% e 60,5% para o total da população ($p=0,25$, 95% IC -2,7 a 10), 64% e 57,5% para os IAM anteriores ($p=0,2$, 95% IC -3,6 a 16,3), 65% e 65% para os IAM inferiores ($p=0,99$, 95% IC -8,4 a 8,4); b) análise do encurtamento global: -2,53 e -2,66 para o total ($p=0,3$, 95% IC -0,47 a 0,87), -2,27 e -2,53 para os IAM anteriores ($p=0,18$, 95% IC -0,3 a 1,4), -1,82 e -1,72 para os IAM inferiores ($p=0,9$, 95% IC -0,82 a 0,75); c) análise do encurtamento regional: IAM anterior -2,6 e -2,67 ($p=0,47$, 95% IC -0,7 a 1,5), IAM inferior -2,3 e -2,32 ($p=0,9$, 95% IC -0,82 a 0,75).

Conclusão – A dose de 750.000U mostrou-se tão eficaz quanto a de 1,5 milhão no que se refere à função sistólica do VE, um dos melhores preditores de sobrevida a curto, médio e longo prazos pós IAM.

Palavras-chave: infarto agudo do miocárdio, função sistólica do ventrículo esquerdo, estreptoquinase.

Left Ventricular Function in the Acute Phase of Infarcted Patients Randomized to 750,000 or 1.5 Million Units of Streptokinase

Purpose – To compare the doses of 750,000 and 1.5 million units (U) of streptokinase (SK), relatively to the left ventricular (LV) systolic function analyzed through contrasted ventriculography.

Methods – We included 110 patients with acute myocardial infarction (AMI) within 6h of the onset (mean-age 60 years, 83.6% men), that were randomized to receive 750,000U of SK in 15 min (55 patients), or 1.5 million U in 30 min (55 patients). The study main goal was the comparison between the groups relatively to LV ejection fraction, global and regional shortening, obtained at the fifth day of the AMI.

Results – The 750,000 and 1.5 million groups were homogeneous relatively to 15 analyzed variables. Relatively to the main goal of the study, it was found respectively: a) ejection fraction analysis (median): 64% and 60.5% for the total population ($p=0.25$, 95% CI -2.7 to 10), 64% and 57.5% for anterior AMI ($p=0.2$, 95% CI -3.6 to 16.3), 65% and 65% for inferior AMI ($p=0.99$, 95% CI -8.4 to 8.4); b) global shortening analysis: -2.53 and -2.66 for the total population ($p=0.3$, 95% CI -0.47 to 0.87), -2.27 and -2.53 for anterior AMI ($p=0.18$, 95% CI -0.3 to 1.4), -1.82 and 1.72 for inferior AMI ($p=0.9$, 95% CI -0.82 to 0.75); c) regional shortening analysis: anterior AMI -2.6 and -2.67 ($p=0.47$, 95% CI -0.7 to 1.5), inferior AMI -2.3 and -2.32 ($p=0.9$, 95% CI -0.82 to 0.75).

Conclusion – The dose of 750,000U was as efficacious as the 1,5 million relatively to LV systolic function, one of the best survival predictors of short-medium and long-term survival post AMI.

Key-words: acute myocardial infarction, left ventricular systolic function, streptokinase.

Arq Bras Cardiol, volume 65 (nº 1), 91-95, 1995

Os trabalhos iniciais que testaram estreptoquinase intravenosa (EQ-IV) no tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) utilizaram doses pequenas e tempos longos de infusão. Além disso, o início da terapêutica era tardio, pois procurava-se confirmar o IAM, antes de iniciar o tratamento. Estes fatos, juntamente com a alta incidência

de efeitos colaterais, creditados fundamentalmente ao pequeno grau de pureza das formulações da época, explicavam os resultados pouco animadores obtidos¹. Entretanto, em metanálise, realizada por Yusuf e col², demonstrava-se, no conjunto, resultados significativamente melhores para pacientes submetidos à EQ, em relação a grupos controle, ao contrário dos resultados obtidos pelas publicações individualmente.

Em 1983 Schröder e col³, utilizando doses altas – 500.000 e 1,5 milhão unidades (U) – com tempos curtos de infusão, demonstraram resultados muito próximos àqueles obtidos com a via intracoronária. Outros autores, utilizando dose de 750.000 U da droga, concluíram pela alta eficácia desta dosagem^{4,5}, inclusive quando comparada ao APSAC⁶ (*Anisoylated Plasminogen Strep-tokinase Activator Complex*).

Entretanto, apenas dois trabalhos na literatura compararam 750.000 em relação a 1,5 milhão U de estreptoquinase (EQ): um deles levou em consideração perviabilidade coronária à coronariografia⁷ e o outro analisou alterações hematológicas e perviabilidade baseada em dados clínicos⁸. Ao final, ambos concluíram pela ausência de diferenças significantes entre as doses.

A meta principal deste estudo foi comparar 750.000 versus 1,5 milhão U de EQ, levando-se em consideração a função sistólica do ventrículo esquerdo (VE), um dos melhores marcadores de mortalidade/sobrevida, tanto a curto quanto a médio e longo prazos⁹⁻¹¹.

Métodos

Foram incluídos no estudo, em uma única instituição, prospectiva e aleatoriamente, 110 pacientes com até 75 (média 58,2±11) anos, sendo 92 (83,6%) homens. Todos apresentavam clínica de IAM, com início dos sintomas de no mínimo 20min e no máximo 6h em relação à infusão de EQ, e elevação do segmento ST $\geq 1,5$ mm em pelo menos duas derivações contíguas do ECG. Foram excluídos os doentes submetidos a EQ, entre 4 dias e 12 meses, ou que apresentassem contra-indicação ao uso de EQ/heparina. Detalhes foram descritos anteriormente¹².

A população foi dividida em dois grupos, que receberam: a) 750.000 U de EQ-IV em 15min de infusão, sendo 200.000 U em bolo; b) 1,5 milhão U de EQ-IV em 30min de infusão.

A terapêutica adjuvante ao fibrinolítico constou de β -bloqueador (metoprolol ou atenolol IV, seguido de atenol VO), nifedipina VO, heparina IV, mononitrato de isosorbitol IV e sedação.

Cinecoronariografia foi indicada de rotina para todos, durante a internação hospitalar, e realizada em 93 deles. Dezesete não foram submetidos ao estudo: 8 (6 no grupo de 1,5 milhão e 2 no de 750.000) faleceram antes, um (grupo 750.000) teve rotura de parede livre de VE e foi enviado à cirurgia de emergência, 4 estavam em más

condições clínicas (sangramento importante, embolia pulmonar, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, 2 em cada grupo), um teve problemas burocráticos, e os 3 restantes recusaram-se ao estudo. Utilizou-se, para realização do exame, a técnica de Sones ou de Seldinger^{13,14}, avaliando-se os sistemas coronários esquerdo e direito em várias projeções e, no mínimo, nas oblíquas anterior esquerda (OAE) e direita (OAD), além da crânio-caudal, nas mesmas projeções. Foram analisados, visualmente e de maneira cega, por um mesmo observador: a) grau de perfusão coronária anterógrada (0 a 3), de acordo com a classificação do TIMI¹⁵; b) grau de perfusão retrógrada (0 a 3) de maneira similar ao preconizado por Schwartz e col¹⁶; c) número de artérias obstruídas >70% da luz do vaso.

A ventriculografia esquerda foi obtida através da injeção de contraste radiopaco nas doses de 40 a 50ml, realizando-se a filmagem nas projeções OAE e OAD. A fração de ejeção global do VE e as análises de encurtamento global/regional foram obtidas através da ventriculografia em posição OAD, e medidas através de programa desenvolvido, para tal finalidade, pelo setor de informática do Instituto do Coração (INCOR-SP), que permite dividir o VE em 100 cordas, de tal sorte que: a) na análise de encurtamento regional, obtido através do afastamento da média normal (em desvios-padrão), levou-se em consideração a média aritmética dos valores encontrados para as regiões anterobasal, anterolateral, apical (IAM anterior) e diafragmática, posterobasal, apical (IAM inferior); b) na análise de encurtamento global, considerou-se a média aritmética de todas as regiões anteriormente citadas. Todas as medidas foram realizadas cegamente por um mesmo observador.

Os dados descritivos foram obtidos com o auxílio do programa SYSTAT¹⁷, utilizando-se o *Primer of Biostatistics*¹⁸, na comparação entre os grupos. Na comparação entre médias e desvios-padrão utilizou-se o teste “t” de Student, e para comparar proporções, utilizou-se o teste “z” para comparações entre proporções de amostras. Nos intervalos de confiança utilizou-se o limite de 95%, e as diferenças foram consideradas significantes para $p \leq 0,05$ (bicaudal).

Resultados

A tabela I sumariza as características clínicas dos grupos, não tendo sido detectadas diferenças significantes entre os mesmos em relação à idade média, pico de CK-MB, tempo entre o início da dor e a infusão de EQ, tempo entre o início da infusão de EQ e a coronariografia, obstrução residual média da coronária culpada, percentuais de óbito, sexo masculino, multi-arteriais, estáveis clinicamente quando da chegada ao hospital, com IAM prévio, IAM inferior, reinfarto, hipotensão, fluxos anterógrado e retrógrado da artéria culpada grau 3. Em relação

Tabela I - Características clínicas da população			
	G.750.000	G.1,5 milhão	p (95% IC)
Idade	59,2±9,5	57,6±12,4	0,43(-2,5/5,8)
CK-MB	85,6±75,5	84,2±52,4	0,92(-26,6/29)
Dor/infusão	160,7±130,3	158,1±114,4	0,92(-44,7/50)
Infusão/cine	121,7±72,7	126,8±68,3	0,74(-35/24,8)
% ob. res	81,9±28,9	83,1±28,4	0,84(-13/10,6)
% óbito	3,64	10,91	0,27(-0,2/0,02)
% homens	89,1	78,18	0,2(-0,03/0,34)
% mult.	60,42	61,22	0,89(-0,2/0,2)
% "For" 1	78,18	78,18	0,8(-0,15/0,15)
% IAM pré	23,64	32,73	0,4(-0,26/0,08)
% IAM inf	55,56	40	0,15(-0,03/0,3)
% reinfarto	10,91	21,82	0,2(-0,25/0,03)
% hipotensão	20	14,55	0,61(-0,08/0,2)
% TIMI 3	47,92	48,89	0,9(-0,21/0,19)
% Colat 3	14,58	4,44	0,2(-0,02/0,22)

±SD; G- grupo; IC- intervalo de confiança da diferença; CK-MB- pico de CK-MB em UI/l; Dor/infusão- tempo entre o início da dor e da infusão de EQ, em horas; infusão/cine- tempo entre a infusão de EQ e o estudo angiográfico, em horas; % ob. res- % médio de obstrução residual da coronária culpada; % mult- % de pacientes com doença multi-arterial coronária; % "For" 1- % de pacientes estáveis hemodinamicamente ao chegar ao hospital (Forrester 1); IAM- infarto agudo do miocárdio; Inf- inferior; % TIMI 3- % de pacientes com fluxo anterógrado grau 3, de acordo com a classificação do grupo TIMI; % Colat 3= % de pacientes com fluxo retrógrado grau 3 (circulação colateral).

Tabela II - Análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo			
	G.750.000	G.1,5 milhão	p(95% IC)
IAM ant	62,4±17	56,1±14,1	0,2(-3,6/16,3)
IAM inf	64,1±12	64,1±14	0,99(-8,4/8,4)
Total	63,1±14,1	59,4±14,4	0,25(-2,7/10)

±SD; G- grupo; IC- intervalo de confiança da diferença; IAM- infarto agudo do miocárdio; ant- anterior; inf- inferior

Tabela III - Análise do encurtamento global			
	G.750.000	G.1,5 milhão	p(95% IC)
IAM ant	-1,7±1,5	-2,3±1,1	0,18(-0,3/1,4)
IAM inf	-1,6±1,1	-1,6±1,3	0,9(-0,82/0,75)
Total	-1,7±1,3	-2±1,2	0,3(-0,47/0,87)

±SD; G- grupo; IC- intervalo de confiança da diferença; IAM- infarto agudo do miocárdio; ant- anterior; inf- inferior

Tabela IV - Análise do encurtamento regional			
	G.750.000	G.1,5 milhão	p(95% IC)
IAM ant	-2,1±2	-2,5±1,4	0,47(-0,7/1,5)
IAM inf	-2,2±1,2	-2,3±1,5	0,9(-0,82/0,75)

±SD; G- grupo; IC- intervalo de confiança da diferença; IAM- infarto agudo do miocárdio; ant- anterior; inf- inferior

a sangramento necessitando transfusão, houve apenas um caso, no grupo 750.000, e não houve nenhum caso de acidente vascular cerebral.

Em relação à meta principal do estudo, a análise da função sistólica do VE, demonstra: a) na tabela II os

resultados obtidos em relação à fração de ejeção global do VE, com diferenças não-significantes entre os grupos, tanto no total da população, quanto ao se dividir os pacientes de acordo com a localização do IAM ao ECG (anteriores ou inferiores). As medianas encontradas para os grupos 750.000 e 1,5 milhão foram, respectivamente, 64% e 57,5% para os IAM anteriores, 65% e 65% para os inferiores, 64% e 60,5% para o geral; b) a tabela III demonstra que tampouco foram detectadas diferenças significantes, entre os grupos, quando se levou em consideração o encurtamento global do VE, tanto no total da população, quanto nos pacientes com IAM anteriores e inferiores. As medianas nos grupos 750.000 e 1,5 milhão foram, respectivamente, -2,27 e -2,53 para os IAM anteriores, -1,82 e -1,715 para os inferiores, -2,53 e -2,66 para o total de pacientes; c) a tabela IV demonstra ausência de diferenças significantes, também ao se levar em consideração o encurtamento regional do VE, seja no IAM anterior (medianas de -2,6 e -2,675 para os grupos 750.000 e 1,5 milhão), seja no inferior (medianas de -2,305 e -2,325 respectivamente).

Discussão

Quando em 1983, Schröder e col³ reavivaram o interesse na utilização intravenosa de EQ, demonstrando que doses altas e tempos curtos de infusão levavam a resultados muito próximos àqueles obtidos com a EQ intracoronária, utilizaram a dose de 500.000U (30min) nos primeiros 45 pacientes e 1,5 milhão (60min) nos seguintes 32. Em relação a este fato, salientaram que "a ótima dosagem de EQ e da duração da infusão IV não são conhecidas, porém neste estudo a dose foi aumentada para 1,5 milhão U e o tempo de infusão para 60min, porque este regime seria aplicado num projeto de pesquisa multicêntrico" (ISAM¹⁹). Recentemente, Buchalter²⁰, baseado em publicação de 1966, coloca que a dose de 1,5 milhão de EQ foi escolhida no sentido de neutralizar anticorpos presentes por causa de infecção estreptocócica, e levar ao estado lítico.

Entretanto, os conceitos atuais em relação ao assunto não levam a soluções simplistas: a) a prevalência de resistência à EQ é baixa, demonstrando, em uma série consecutiva de 40 infartados, que nenhum apresentava concentrações aumentadas de anticorpos anti-EQ, ou resistência fibrinolítica *in vivo* à EQ²¹; quando presentes, estas baixas concentrações de anticorpos são consumidas quando da utilização da EQ, embora, após o tratamento, exista provavelmente resposta imunológica secundária, relacionada à droga, e que eleva, significativamente, os títulos de anticorpos, admitindo-se que a capacidade neutralizadora da EQ, demonstrada *in vitro* pós utilização da droga²¹⁻²³, provavelmente se relaciona a estes anticorpos²⁴; b) apesar destes anticorpos persistirem por muitos anos e inibirem a trombólise *in vitro*, não se sabe

se os mesmos inibem a atividade da EQ utilizada em pacientes na unidade coronária^{20,22,23}; c) especificamente, em relação aos anticorpos eventualmente presentes no infartado por conta de um contato prévio com o estreptococo, demonstra-se que, pré tratamento com EQ ou APSAC, variações nos níveis circulantes de anticorpos anti-EQ não se correlacionam com perviabilidade coronária ou com a resposta lítica das drogas. Além disso, não se correlacionaram com reoclusão, óbito hospitalar, acidente vascular cerebral, hipotensão ou reações alérgicas^{25,26}. Publicação recente demonstrou que pacientes infartados vivendo em região endêmica para infecção estreptocócica, apresentavam níveis basais altos de anticorpos anti-EQ que, entretanto, não influenciam a efetividade da EQ como agente trombolítico, ou a incidência de reações alérgicas à droga²⁷. Finalmente, demonstra-se que doses maiores de EQ não se correlacionam com perviabilidade coronária, fração de ejeção do VE, mortalidade²⁸, ou sangramento²⁹.

Ora, se a dose de 1,5 milhão U foi preconizada pelo problema potencial ocasionado pelos anticorpos anti-EQ, e se tal fato, pelo menos no paciente não submetido à droga previamente, não parece ter maior relevância, seria de se esperar que doses menores de EQ fossem igualmente eficazes: a) demonstra-se que a utilização de dose baixa de EQ (geralmente <250.000U) empregada por via intracoronária, leva a uma atividade fibrinolítica sistêmica na grande maioria dos pacientes^{30,31}; b) Col e col³², por outro lado, demonstraram que, “ao contrário da opinião geral, doses maiores de EQ (a partir de 500.000U) não produzem defeito menor na coagulação, em relação a doses maiores” (de 1,5 milhão U). Na realidade, doses maiores de EQ foram recomendadas também no sentido de maximizar as chances de converter o plasminogênio ligado à fibrina em plasmina, o que ocorre apenas quando os inibidores de EQ e plasmina têm suas ações sobrepujadas, demonstrando também que isto pode ser conseguido com doses muito menores do que a usualmente utilizada; c) analisando o *D dimer*, produto de degradação da fibrina, Lew e col³³ demonstraram aumento no nível sérico do produto em todos os pacientes submetidos a doses de 750.000 a 1,5 milhão U. Comparando de maneira aleatória doses de 750.000 e 1,5 milhão de EQ, Gotlich e col⁸ concluíram por ausência de diferenças significantes entre os grupos, no que se refere à indução de estado lítico; d) em relação à perviabilidade coronária, dois estudos compararam doses de 750.000 e 1,5 milhão U de EQ, um deles considerando critério clínico⁸ e o outro critério angiográfico⁷ (em média 2,8h após o início da infusão de EQ). Ambos demonstraram que, também em relação a este parâmetro, não existem diferenças significantes entre os grupos, o que também foi corroborado no presente estudo.

Nesta pesquisa, as doses de 750.000 e 1,5 milhão U foram infundidas em 15 e 30min respectivamente. Sabe-se que tempos mais curtos de infusão levam a um incre-

mento na incidência de hipotensão, em relação a tempos mais longos, porém, inversamente, encurtam o tempo de reperfusão^{4,5}. Apesar de haver dúvida, quanto ao papel da hipotensão na evolução do paciente, acreditamos que tal complicação piora o prognóstico do mesmo, a nível hospitalar⁹. Não obstante, optou-se por tempos curtos de infusão por se admitir que, provavelmente, o encurtamento do tempo de reperfusão é mais importante, uma vez que a meta principal do tratamento é o salvamento miocárdico, o que encontra suporte nos resultados do estudo GUSTO^{34,35}. Finalmente, no grupo 750.000U, 200.000U era infundida em bolo, conduta adotada no sentido de induzir o mais rapidamente possível o estado lítico^{32,36}.

Se se admitir uma mortalidade global por IAM de 15%, poder-se-á esperar uma prevalência de 380.000 IAM/ano no Brasil³⁷. Se se admitir que destes 50% chegam ao hospital, e 50% teriam indicação para serem submetidos a EQ, chegamos a 95.000 pacientes/ano que, potencialmente, poderiam se beneficiar do tratamento fibrinolítico. A um preço de 300,00 dólares a dose de 1,5 milhão de EQ, ter-se ia um gasto médio para o país de 28.500.000,00 dólares/ano, que cairia pela metade se a dose de 750.000U fosse utilizada. Estamos falando de uma economia de 14.250.000,00 dólares/ano! Provavelmente por isso vários centros em nosso país^{38,39} e, em países distantes como Israel⁶ e Índia⁴⁰, estão utilizando a dose de 750.000U.

Entretanto há que se lembrar que os grandes estudos que demonstraram diminuição de mortalidade com o uso da EQ, testaram a dose de 1,5 milhão U^{19,41-43}. Por outro lado, como bem colocado por Braunwald e col⁴⁴, “apesar da importância óbvia da mortalidade, a insistência no seu uso como meta única ou principal em estudos de terapia trombolítica no IAM, pode inibir futuro progresso neste importante aspecto da terapêutica cardiovascular”. Assim sendo, algumas questões poderiam ser levantadas: os dados aqui discutidos, entre outros, seriam suficientes para preconizar o uso da dose de 750.000U? Ou seria necessário realizar outro mega-estudo, provavelmente com alguns milhares de pacientes, no sentido de se analisar especificamente mortalidade? Sabemos que todos os mega-estudos realizados partiram do princípio de que um dos regimes testado era superior ao outro; no caso de se partir da hipótese de que os regimes seriam semelhantes, qual a metodologia estatística a ser utilizada? Certamente a resposta a estas perguntas só será possível se nossas entidades representativas se interessarem de maneira firme pelo assunto, cuja abrangência parece-nos suficientemente demonstrada.

Em conclusão, este estudo complementa outros, onde se demonstrou ausência de diferenças significantes, entre doses de 750.000 e 1,5 milhão U de EQ, em relação a perviabilidade coronária e nível de alteração da coagulabilidade. Aqui se demonstra que tampouco existem diferenças entre doses testadas quanto à função sistólica do

VE, um excelente marcador de sobrevida a curto, médio e longo prazos.

Referências

1. Sherry S - Historical development of thrombolytic therapy with streptokinase. In: Sleight P, ed - Streptokinase for acute myocardial infarction: results and implications of the major clinical studies. Kent, Chapel Place, 1989. Proceedings. Vienna, Austria 1988; 7-14.
2. Yusuf S, Collins R, Peto R et al - Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6: 556-85.
3. Schröder R, Biamino G, Leitner ER et al - Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 536-48.
4. Lew AS, Laramée P, Cercek B, Shah PK, Ganz W - The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72: 1321-6.
5. Lew AS, Laramée P, Prediman KS, 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* 1985; 5(supl): 421.
6. Silber HS, Hausmann MJ, Katz A, Gilutz H, Zucker N, Ovsyshcher I - Short and long-term comparative study of anistreplase versus streptokinase in acute myocardial infarction. *Angiology* 1992; 43: 572-7.
7. 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.
8. 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.
9. Nicolau JC, Pinto MAFV, Nogueira PR, Lorga AM, Jacob JL, Garzon SAC - Preditores de sobrevida intra-hospitalar em pacientes infartados submetidos à terapêutica fibrinolítica. *Arq Bras Cardiol* 1993; 62: 143-8.
10. Nicolau JC, Garzon SAC, Pinto MAFV, Nogueira PR, Lorga AM, Greco OT, Jacob JLB - Acute myocardial infarction treated with intravenous streptokinase: 6-year follow-up. *Int J Cardiol* 1993; 38: 253-62.
11. Braunwald E - Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79: 441-4.
12. 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.
13. Sones FM Jr, Shirley EK - Cinecoronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31: 735-8.
14. Selding SI - Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol* 1953; 39: 368-76.
15. 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.
16. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB et al - Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1088-93.
17. Wilkinson L - Systat: the System for Statistics. Evanston, Systac Inc 1990.
18. Glantz SA. *Primer of Biostatistics*. 2ª ed. New York, McGraw-Hill 1987.
19. ISAM Study Group - A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 314: 1465-71.
20. Buchalter MB - Are streptokinase antibodies clinically important? *Br Heart J* 1993; 70: 101-2.
21. Buchalter MB, Suntharalingam G, Jennings I et al - Streptokinase resistance: when might streptokinase administration be ineffective? *Br Heart J* 1992; 68: 449-53.
22. Fears R, Ferres H, Glasgow E et al - Monitoring streptokinase resistance titre in acute myocardial infarction patients up to 30 months after giving streptokinase or anistreplase and related studies to measure specific antistreptokinase IgB. *Br Heart J* 1992; 68: 167-70.
23. Patel S, Jalihal S, Dutka DP, Morris GK - Streptokinase neutralization titres up to 866 days after streptokinase for acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1993; 70: 119-21.
24. Lynch M, Litle WQ, Pentecost BL, Stockley RA - Immunoglobulin response to intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1991; 66: 139-42.
25. Fears R, Hearn J, Stranding R, Anderson JL, Marder VJ - Lack of influence of pretreatment antistreptokinase antibody on efficacy in a multicenter patency comparison of intravenous streptokinase and anistreplase in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 124: 305-14.
26. Gemmill JD, Hogg KJ, Burns JMA et al - Lack of relation of pretreatment streptokinase resistance titres and streptokinase IgG concentrations with hypotensive responses and coronary patency with thrombolytic agents containing streptokinase. *Br Heart J* 1990; 64(suppl): 51.
27. Chandrashekhar Y, Garg S, Kumar N, Ganguly N, Anand I - Streptokinase specific antibodies and reperfusion rates in patients with myocardial infarction living in areas endemic for streptococcal infections. *Circulation* 1993; 88(suppl): I-153.
28. Nicolau JC, Gomes DAA, Caricciolo JA et al - The dose of streptokinase is not related with patency, but with the residual obstruction degree at culprit coronary artery. *Eur Heart J* 1992; 13(suppl): 187.
29. Verheugt FV, van Eenige MJ, Res JC et al - Bleeding complications of intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Assessment of risk in a randomized trial. *Br Heart J* 1985; 54: 455-9.
30. Six AJ, Brommer EJP, Müller EJ, Kerkhoff HF - Activation of the fibrinolytic system during intracoronary streptokinase administration. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 189-96.
31. Cowlay MJ, Hastillo A, Vetrovec GW, Fisher LM, Garret BS, Hess ML - Fibrinolytic effects of intracoronary streptokinase administration in patients with acute myocardial infarction and coronary insufficiency. *Circulation*, 1983; 67: 1031-7.
32. Col JJ, Beys CMC, Renkin JP, Lavenne-Pardonge EM, Bachy JL, Moriau M - Pharmacokinetics, thrombolytic efficacy and hemorrhagic risk of different streptokinase regimens in heparin-treated acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 1185-92.
33. Lew AS, Berberian L, Cercek B, Lee S, Shah PK, Ganz W - Elevated serum D dimer: a degradation product of cross-linked fibrin (DP) after intravenous streptokinase during acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1320-4.
34. The GUSTO Angiographic Investigators - The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
35. Simes J, Ross AM, Simoons M, derWerf FV, Topol EJ - Mortality reduction with accelerated tissue plasminogen activator is explained by early coronary patency. *Circulation* 1993; 88 (supl): I-291.
36. Taylor GJ, Moses W, Koester D et al - A difference between front-loaded streptokinase and standard-dose recombinant tissue-type plasminogen activator in preserving left ventricular function after acute myocardial infarction (the Central Illinois Thrombolytic Therapy Study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 1010-14.
37. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Divisão Nacional de Epidemiologia - Estatísticas de Mortalidade no Brasil - 1984. Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1987.
38. Labrunie A, Silveira W, Braga J et al - Trombolíticos no infarto do miocárdio. Resultados iniciais da utilização com doses reduzidas, em centros de referência e hospitais comunitários. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61(supl II): 140.
39. Marino RL, Rabelo W, Marino MA et al - Estudo comparativo das variáveis associadas à reperfusão coronária utilizando-se estreptoquinase (SK) endovenosa (EV) no infarto agudo do miocárdio (IAM) (doses de 750.000 e 1.500.000U). *Arq Bras Cardiol* 1993; 61(supl II): 141.
40. Chopra KL, Chopra HK, Aggarwal KK - Intravenous streptokinase in acute evolving myocardial infarction - six to thirty-six months follow-up. *Indian Heart J* 1990; 42: 13-25.
41. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) - Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; I: 397-401.
42. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) - Long-term effects of intravenous thrombolytic in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; II: 871-4.
43. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; I: 349-60.
44. Braunwald E, Cannon CP, McCabe CH - An approach to evaluating thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: 683-7.