

**JOSÉ CARLOS NICOLAU**

**ESTREPTOQUINASE NO INFARTO AGUDO  
DO MIOCÁRDIO:  
AVALIAÇÃO DOS FATORES DETERMINANTES  
DA SOBREVIVÊNCIA A CURTO E LONGO PRAZOS**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade de Campinas para  
obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área - Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio K.

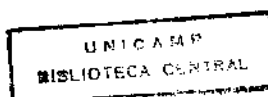
Bittencourt.

Co-orientador: Prof. Dr. José Antonio

F. Ramires.

CAMPINAS - SP

1992



|              |                |
|--------------|----------------|
| UNIDADE      | BC             |
| N.º CHAMADA: |                |
| V.           | 18706          |
| IGRADO E/    | 261/93         |
| PROG.        |                |
| C            | X              |
| PREÇO        | R\$ 300.000,00 |
| DATA         | 09/02/93       |
| N.º CPD      |                |

CM-JUJ37607-6

Nicolau, José Carlos

Estreptoquinase no infarto agudo do miocárdio: avaliação dos fatores determinantes da sobrevida a curto e longo prazos / José Carlos Nicolau. -- Campinas, 1992. 133 p.; 28 cm.

Tese (Doutorado -- Clínica Médica) -- Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas.

1. Infarto do miocárdio 2. Trombólise 3. Cirurgia de revascularização miocárdica 4. Estudo de seguimento

**As ciências têm raízes amargas, porém os frutos são muito doces.**

Aristóteles - Filósofo - 384/322 a.C.

**Uma grande verdade é aquela cujo contrário é também  
uma grande verdade.**

Niels Bohr - Físico - 1885/1962

**O que importa de verdade na vida não são os objetivos a que nos  
propomos, mas os caminhos que seguimos para consegui-los.**

Peter Bamm - Escritor - 1897/1975

## ***DEDICATÓRIA***

Ao meu pai, Michel, que no meu quinto ano de vida nos deixou, mas que, espiritualmente, permanece ao meu lado durante toda minha existência.

À minha mãe, Badia, exemplo de abnegação, renúncia e perseverança.

À minha esposa, Célia Maria, pelo incentivo e apoio nos momentos mais difíceis e pela compreensão nas minhas ausências, sempre constantes.

Ao meu filho, Michel, razão última de todos os meus atos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Luiz Antonio K. Bitencourt, exemplo de médico e orientador ímpar, que me permitiu total liberdade no desenvolvimento do projeto.

Ao Prof. Dr. José A. Franchini Ramires, amigo de todas as horas, incentivador, co-orientador e principal responsável por este trabalho.

À Enf. Maria A. F. Vieira Pinto, responsável pela coleta do material e indispensável nos levantamentos e conferência final dos números.

Ao Departamento de Informática do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC), nas pessoas de Teresa C. M. Stocco, Midori C. Okubo e Guido Eduardo Stocco, e também Gilberto F. Silveira e Alessandro S. Miguel, pelo suporte em várias fases do processo de elaboração desta tese.

À Prof. Cicilia Yuko Wada, à Mestranda Luciana Jia Lin Hsieh, e ao Eng. Adalberto Camin, pelas orientações estatísticas.

Ao Prof. Dr. Zêqui Elias, responsável pela revisão ortográfica, e à bióloga Dorotéia R. S. Souza, pelas oportunas sugestões.

À telefonista Isaura A. Antunes, responsável pela excepcional marca de 100% dos pacientes seguidos a longo prazo.

A todos os colegas que trabalham ou trabalharam na Unidade Coronária, nas pessoas dos Drs. Ciniro N. Massari, Luiz A. F. Marques e Paulo R. Nogueira.

Ao meu sogro, Dr. Lupércio Moreira, presença sempre otimista, e ao Dr. Raul A. Ribeiro, ambos pioneiros da cardiologia em nosso meio. Que possamos continuar a aprender com suas experiências por muitos anos pela frente.

Aos Drs. Adalberto M. Lorga, pelo apoio e incentivo constantes, e ao Dr. Alvaro J. Bellini, com quem iniciei minha vida dentro do IMC.

Às Equipes de Cirurgia Cardíaca e de Hemodinâmica, nas pessoas do Prof. Dr. Domingo M. Braile e Dr. Sérgio A. C. Garzon, que nos proporcionam uma retaguarda segura e competente em qualquer situação e, principalmente, naquelas mais críticas.

Aos Drs. José L. B. Jacob, Oswaldo T. Greco e Roberto V. Ardito, com quem percorri, desde o início, as estradas por vezes difíceis da nossa especialidade.

Aos Drs. João C. Anacleto, José D. de Araújo e Aldemir Bilaqui pelo apoio, sempre necessário.

A todos os colegas do IMC e do Hospital Infante D. Henrique (Sociedade Portuguesa de Beneficência), da nossa e de outras especialidades, a quem tantas vezes pedi socorro, freqüentemente em horários os mais impróprios.

A todos os funcionários destas duas Instituições, que direta ou indiretamente participaram desta empreitada e, principalmente, ao Corpo de Enfermagem, motivo de orgulho para todos nós.

A Antônio Novaes Romeo, "vô Novaes", sem dúvida o primeiro a acreditar em mim e que, apesar do seu espírito por vezes contestador, jamais enquanto vivo teve para comigo palavras outras que não de amizade e incentivo.

A todos os amigos e colegas, alguns de distantes plagas, que muito me ajudaram com idéias e conselhos. São tantos, que impossível seria enumerá-los a todos.

Finalmente, agradeço de maneira especial ao Dr. Otávio R. Coelho, amigo de longa data, que me propiciou meios e orientações indispensáveis à conclusão da tarefa proposta.

## SUMÁRIO

### RESUMO

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I-INTRODUÇÃO</b>                                          | <b>02</b> |
| A- O PAPEL DO TROMBO                                         | 02        |
| B- O PAPEL DA ESTREPTOQUINASE                                | 04        |
| <b>II-CASUÍSTICA</b>                                         | <b>10</b> |
| <b>III- MÉTODOS</b>                                          | <b>10</b> |
| A- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO                                     | 10        |
| B- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO                                     | 11        |
| C- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA INFARTO<br>AGUDO DO MIOCÁRDIO | 11        |
| D- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA RECANALIZAÇÃO                 | 11        |
| E- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA REINFARTO                     | 12        |
| F- DOSE, PREPARO E INFUSÃO DA SOLUÇÃO DE<br>ESTREPTOQUINASE  | 12        |
| G- AVALIAÇÃO DOS PACIENTES                                   | 14        |
| H- CONDUTA COMPLEMENTAR “DEFINITIVA”                         | 16        |
| I- ANÁLISE PARA O ESTUDO                                     | 17        |
| J- ANÁLISE ESTATÍSTICA                                       | 18        |

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| <b>IV-RESULTADOS</b>                               | <b>21</b> |
| A- DADOS CLÍNICOS                                  | 21        |
| B- DADOS ENZIMÁTICOS                               | 21        |
| C- DADOS ANATÔMICOS E VENTRICULOGRAFICOS           | 22        |
| D- CONDUTA COMPLEMENTAR "DEFINITIVA"               | 23        |
| E- SOBREVIDA NOS PERÍODOS ANALISADOS               | 23        |
| 1- Fase precoce                                    | 23        |
| 2- Fase tardia                                     | 24        |
| F- COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO CIRÚRGICO E CLÍNICO | 25        |
| <b>V- DISCUSSÃO</b>                                | <b>28</b> |
| A- AS VARIÁVEIS                                    | 28        |
| 1- Sobrevida                                       | 28        |
| 2- Fração de ejeção                                | 28        |
| 3- Hipotensão                                      | 32        |
| 4- Pico de CK-MB                                   | 33        |
| 5- Infarto prévio                                  | 33        |
| 6- Número de coronárias comprometidas              | 34        |
| 7- Reinfarto                                       | 34        |
| 8- Sexo                                            | 36        |
| 9- Tratamento invasivo                             | 36        |
| 10- Grau de obstrução residual                     | 38        |
| 11- Idade                                          | 40        |
| 12- Tempo dor/estreptoquinase                      | 41        |
| 13- Perviedade da coronária relacionada ao infarto | 42        |
| 14- Localização do infarto                         | 43        |

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| B- OS PERÍODOS DE SEGUIMENTO                       | 44 |
| 1- Fase precoce                                    | 44 |
| 2- Fase tardia                                     | 47 |
| C- COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO CIRÚRGICO E CLÍNICO | 50 |
| VI - CONCLUSÕES                                    | 55 |
| A- CORRELAÇÃO COM SOBREVIDA                        | 55 |
| B- COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO CIRÚRGICO E CLÍNICO | 56 |
| VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS                   | 58 |
| VIII - TABELAS                                     | 86 |
| IX - FIGURAS                                       | 99 |
| SUMMARY                                            |    |

## RESUMO

**Objetivo** - Analisar, em pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a estreptoquinase intravenosa: a) variáveis que poderiam influenciar a sobrevida precoce (fase hospitalar) e tardia (até o sexto ano de seguimento); b) o papel da revascularização cirúrgica como terapêutica complementar ao fibrinolítico.

**Casuística e métodos** - Estudaram-se 332 pacientes (idade média  $55,6 \pm 10$  anos), entre 20 minutos e seis horas de evolução do infarto, submetidos à infusão de 750.000 unidades de estreptoquinase em 15 minutos. As variáveis analisadas para correlação com sobrevida foram: fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $>50\%$  à cineventriculografia contrastada; ausência de hipotensão durante ou imediatamente após infusão da droga; pico de CK-MB  $\leq 100$  UI/l; ausência de infarto prévio; ausência de doença multi-arterial coronária; ausência de reinfarto intra-hospitalar; sexo masculino; tratamento invasivo (cirurgia ou angioplastia) complementar ao fibrinolítico; artéria relacionada ao infarto pervia à cinecoronariografia; idade  $\leq 65$  anos; tempo entre o início da dor e o início da infusão de estreptoquinase  $\leq 3$  horas; artéria relacionada ao infarto com obstrução residual  $< 70\%$ ; localização inferior do infarto. Os períodos de seguimento analisados foram: a) precoce (fase hospitalar); b) tardio: médio

(primeiro ano de seguimento) e longo prazos (até o sexto ano de evolução). Finalmente, compararam-se pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, em relação àqueles mantidos em acompanhamento clínico.

**Resultados** - a) Fase hospitalar: sobrevidas significativamente maiores foram obtidas em pacientes com fração de ejeção  $>50\%$  (98 versus 86,9%,  $p=0,001$ , 95% IC=5,1 a 17,1%), com pico de CK-MB  $\leq 100$  UI/l (95,5 versus 84%,  $p=0,009$ , 95% IC=3,8 a 19,1%), e com ausências de hipotensão (93,7 versus 72,4%,  $p<0,001$ , 95% IC=10,9 a 31,7%), infarto prévio (93,4 versus 81,8%,  $p=0,02$ , 95% IC=2,9 a 20,3%), e doença multi-arterial coronária (98 versus 92,1%,  $p=0,037$ , 95% IC=1 a 10,8%), em relação àqueles que não apresentavam tais características. Em análises de regressão simples, fração de ejeção  $>50\%$  ( $p<0,001$ ), pico de CK-MB  $\leq 100$  UI/l ( $p=0,003$ ) e ausências de hipotensão ( $p<0,001$ ), infarto prévio ( $p=0,009$ ), doença multi-arterial coronária ( $p=0,02$ ) e reinfarto ( $p=0,049$ ), foram as variáveis que se correlacionaram significativamente com sobrevida. Em análise de regressão múltipla, encontraram-se correlações significativas para fração de ejeção  $>50\%$  ( $p=0,017$ ) e ausências de hipotensão ( $p=0,01$ ), doença multi-arterial coronária ( $p=0,032$ ) e reinfarto ( $p=0,037$ ); b) primeiro ano de seguimento: correlacionaram-se significativamente com sobrevida (log-rank): fração de ejeção  $>50\%$  ( $p=0,0187$ ), tratamento invasivo ( $p=0,0028$ ), localização inferior do infarto ( $p=0,044$ ), ausências de reinfarto ( $p=0,0451$ ) e infarto prévio ( $p=0,0001$ ); c) sexto ano de seguimento: o mesmo tipo de análise mostrou correlações significativas para fração de ejeção  $>50\%$  ( $p=0,028$ ), idade  $\leq 65$  anos (0,0114), tratamento invasivo ( $p=0,013$ ) e ausência de infarto prévio ( $p=0,0009$ ); d) comparação entre os grupos clínico e cirúrgico: o primeiro, em relação ao segundo, apresentou fração de ejeção média similar (59% versus 62,7%,  $p=NS$ ), o

mesmo ocorrendo com suas características clínicas; entretanto, era de risco menor no que se refere ao percentual de pacientes com obstrução residual da coronária relacionada ao infarto  $\geq 70\%$  (77,1% versus 99,2%,  $p < 0,001$ , 95% IC=14,1 a 30,1%) e com doença multi-arterial coronária (40,7% versus 76,8%,  $p < 0,001$ , 95% IC=23,7 a 48,5%).

**Conclusões** - a) Correlação com sobrevida: dependendo da fase em que os dados são analisados, diferentes variáveis deixam de, ou passam a, apresentar correlação significativa com sobrevida. Fração de ejeção  $> 50\%$  foi a única variável que, em qualquer fase, e por qualquer tipo de análise estatística utilizada, correlacionou-se significativamente com sobrevida. Ausência de infarto prévio ficou próxima, só não mostrando significância à análise de regressão múltipla, a nível hospitalar. Tratamento invasivo (cirurgia/angioplastia) e ausência de reinfarto mostraram correlações significativas em duas das fases estudadas. Em apenas uma das fases analisadas, ausências de hipotensão e doença multi-arterial coronária, localização inferior do infarto, pico de CK-MB  $\leq 100$  UI/l e idade  $\leq 65$  anos, mostraram correlações significativas. Sexo masculino, obstrução residual  $< 70\%$  e patência da coronária relacionada ao infarto, tempo entre o início da dor e o início da infusão de estreptoquinase  $\leq 3$  horas, não se correlacionaram com sobrevida em nenhuma das fases analisadas; b) o tratamento cirúrgico, indicado com base fundamentalmente em critérios anatômicos, levou a altos níveis de sobrevida, significativamente maiores, a médio e longo prazos, em relação àqueles obtidos para pacientes mantidos em tratamento clínico.

## ***INTRODUÇÃO***

## **I - INTRODUÇÃO**

**"...concede-me a força e a oportunidade de sempre retificar os meus conceitos...que hoje possa descobrir os meus enganos de ontem, e que me seja concedido obter amanhã novas luzes a respeito do que se considera hoje bem estabelecido."**

**Maimônides - Médico - 1135/1204**

Admite-se que os sintomas do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) tenham sido descritos pela primeira vez em 1910 por dois médicos russos, Obraztsov e Strazhesko<sup>1</sup>. A partir de então muito tem sido discutido acerca da sua etiopatogenia e tratamento.

### **A) O PAPEL DO TROMBO**

Herrick<sup>2</sup> é considerado o primeiro autor a defender e descrever em detalhes a associação entre IAM e trombo intraluminal coronário. Analisando a literatura existente na época, concluiu que a trombose aguda em artéria coronária não levava necessariamente o paciente (pac.) ao óbito, ao contrário, poderia o mesmo até se recuperar completamente. Além disso, descreveu em detalhes os sintomas, segundo ele, provocados por trombose coronária, em dois pac. (um deles com comprovação necroscópica), chamando a atenção de que os mesmos podem variar de maneira importante dependendo do tamanho, localização e número de coronárias comprometidas. Referiu-se a que os sintomas e a evolução clínica devem ser influenciados, também, pela pressão

sangüínea, pela condição do miocárdio não afetado pela artéria comprometida, e pela habilidade dos vasos remanescentes em realizar o seu trabalho. Finalmente, preconizava para esses pac. repouso rigoroso e prolongado, além do uso da digital ao invés de nitratos, no sentido de aumentar a força do batimento cardíaco. Entretanto, a idéia de que a síndrome do IAM era desencadeada por oclusão trombótica aguda em artéria coronária doente, já existia um século antes, propagada por patologistas europeus<sup>3</sup>.

A partir do desenvolvimento do eletrocardiógrafo, que se iniciou naquela mesma época<sup>3</sup>, as propostas iniciais de Herrick tomaram vulto cada vez maior, de tal maneira que, em 1948, a Associação Médica Norte-Americana recomendava o uso de anticoagulantes no tratamento de pacientes com IAM<sup>4</sup>.

Após um longo caminho, iniciado em 1885 com a descoberta do Raio X, Sones<sup>5</sup>, no final da década de 50, desenvolve a técnica da visualização coronária, através da coronariografia contrastada; esta técnica tomou vulto a partir de 1962, quando este autor publicou a descrição do método, suas indicações, e um resumo das complicações com os primeiros 1020 casos por ele estudados<sup>6</sup>. A demonstração, por esta técnica, de estreitamentos ateroscleróticos nas coronárias, juntamente com o fato de que os achados anatomopatológicos suscitavam dúvidas em relação ao papel do trombo no desencadeamento do IAM<sup>7-10</sup>, levou ao aparecimento de uma corrente científica discordante, que defendia a hipótese de que o trombo, ao invés de causa, seria na realidade consequência do IAM.

Esta discussão prolongou-se até tempos recentes, quando se demonstrou de forma definitiva, através de achados angiográficos, anatomopatológicos, angioscópicos e hematológicos, que a transição entre a doença arterial coronária crônica e as síndromes isquêmicas agudas, principalmente o IAM, é usualmente mediada pela superposição de trombose em placa aterosclerótica

fixa e ulcerada<sup>11-23</sup>. Dentre estes estudos, merece destaque especial o de DeWood e col.<sup>21</sup> que submeteram à cinecoronariografia, entre 1971 e 1978, 322 pac. com IAM nas primeiras 24 h de evolução. Estes autores demonstraram que a incidência de oclusão do vaso relacionado ao IAM diminui com o passar do tempo, sendo de 87.5% nas primeiras 0-4 h, 85.3%, entre 4-6 h, e de apenas 64.9%, entre 12-24 h; além disso, encontraram altas incidências de artérias sub-ocluídas em todos os intervalos analisados e, nos pacientes que foram à cirurgia, comprovaram a grande prevalência de trombose intracoronária sugerida anteriormente pelo aspecto angiográfico. Desta forma, demonstrava-se de maneira inequívoca e em humanos: a) a presença de trombo levando à oclusão coronária, e b) o fenômeno de fibrinólise espontânea do mesmo, principalmente após as primeiras 6 h de evolução.

## **B) O PAPEL DA ESTREPTOQUINASE**

A atividade fibrinolítica do estreptococo beta-hemolítico, grupo A de Lancefield, foi descrita pela primeira vez em 1933 por Tillett e Garner<sup>24</sup>. Em 1945, Christensen<sup>25</sup> descreveu a presença no plasma de um precursor de sistema enzimático que chamou de plasminogênio, deu o nome de estreptoquinase (EQ) à fibrinolisa estreptocócica, e observou que a mesma ativava a conversão do plasminogênio em plasmina (uma enzima fibrinolítica). Além do mais, notou que a plasmina poderia digerir fibrinogênio e fibrina, sendo entretanto sua ação tamponada pela presença de inibidores plasmáticos.

Em 1949 Tillett e Sherry<sup>25</sup> demonstraram, pela primeira vez "in vivo", a lise de sangue humano coagulado, em um caso de pneumotórax; porém a EQ de que dispunham na época era apenas 10% pura, o que levava a reações febris quando administrada por via intravenosa (IV) ou em espaços fechados. Em 1954 Sherry<sup>26</sup> descreveu a relação entre EQ e sistema fibrinolítico humano.

Fletcher e col.<sup>25</sup>, em 1958, publicaram o primeiro estudo utilizando EQ para tratar pac. acometidos de infarto miocárdico com até 72 h de evolução; a droga foi infundida durante 30 h, e dos 15 pac. tratados entre 6 e 14 h houve apenas um óbito, contra três em nove pac. incluídos entre 20 e 72 h. Os mesmos autores foram responsáveis, no ano seguinte, pela primeira tentativa de estudo duplo cego no sentido de testar o efeito da EQ, metodologia que entretanto foi abandonada por “impedir a coleta de dados fisiológicos”; a EQ foi infundida por 30 h, anticoagulação oral foi utilizada como terapêutica coadjuvante, e 22 pac. com IAM submeteram-se ao tratamento<sup>27</sup>.

Entre 1959 e 1984, foram publicados 20 trabalhos controlados utilizando EQ-IV (apenas dois são da década de 80 e, no conjunto, incluíram apenas 90 pac.), merecendo destaque o Cooperativo Europeu que, infundindo EQ por 24 h em um grupo de pac. com até 12 h de evolução do IAM, encontrou diminuição significativa da mortalidade para 6 meses, em comparação com um grupo submetido a glicose<sup>28</sup>. Entretanto, no global, esses trabalhos não tiveram maior impacto na cardiologia da época, por uma série de razões: a) achados anatomopatológicos não davam suporte consistente com a hipótese de trombose coronária como causadora da oclusão aguda no IAM; b) a terapêutica era iniciada tardiamente, na maioria das vezes, pois freqüentemente requeria-se, pré-randomização, a confirmação do IAM, através não só de alterações eletrocardiográficas, como também enzimáticas; c) na mesma época observou-se diminuição nos índices de mortalidade, com o advento das unidades coronárias (U.Co.) e utilização de anti-arrítmicos, vasodilatadores, etc.; d) reconhecia-se o potencial hemorrágico da EQ, o que aumentou com o incremento na utilização de técnicas invasivas; e) não se dispunha de métodos seguros para avaliar o tamanho do IAM e a função ventricular<sup>25,29</sup>. Entretanto, em 1985, Yusuf e col.<sup>30</sup>, realizando uma meta-análise com os 20 trabalhos, demonstraram

que, apesar das diferenças metodológicas entre eles, havia uma diminuição significativa ( $p < 0,001$ ) da mortalidade a favor do grupo tratado ( $n=2672$ ), em relação ao controle ( $n=2612$ ).

Em 1979, Rentrop e col.<sup>31</sup> infundiram EQ intracoronária (I.Co.) em cinco pac. com IAM, filmaram seqüencialmente o processo de recanalização, e comprovaram, de maneira definitiva, os achados de Chazov<sup>32</sup>, mostrando a real possibilidade de fibrinólise no IAM em sua fase precoce. A partir daí, vários centros, em todo mundo inclusive em nosso meio, iniciaram a aplicação dessa técnica. Entretanto, a mesma se mostrou de difícil exeqüibilidade, principalmente porque: a) alcançava um pequeno percentual da população; b) era extremamente dispendioso manter uma equipe de prontidão diuturnamente para tal finalidade, especialmente em Serviços com movimentos menores; c) o tempo que se perdia entre a chegada do paciente ao hospital e o início do procedimento na sala de hemodinâmica nunca era menor que 1-2 h. Ora, apesar de incluir-se pac. com até 12 h a partir do início da dor, sabia-se desde 1977, através do trabalho pioneiro de Reimer e col.<sup>33</sup>, que a necrose miocárdica caminha como uma frente de onda do sub-endocárdio para o sub-epicárdio, de tal maneira que após 40 min. de oclusão, seguida de recanalização, temos 55% da área em risco com dano reversível, o que cai para 33%, após três h de oclusão, e para apenas 16% após seis h. Estes dados foram conseguidos em condições experimentais, em cães, e, obviamente, não podem ser transpostos integralmente para o homem, onde outros fatores podem preservar área viável por tempo mais longo, como a circulação colateral e a presença de sub-oclusão, ao invés de oclusão. Entretanto, também é óbvio que, com as ressalvas acima, o processo de necrose é sempre irreversível e progressivo, a não ser que ocorra recanalização (anterógrada ou retrógrada).

Assim sendo, a técnica de utilização I.Co. de EQ restringiu-se, por

alguns anos, a alguns Serviços com estruturas mais sofisticadas, geralmente com grandes movimentos. Em 1983, Schröder e col.<sup>34</sup> demonstraram que a infusão de doses altas de EQ, em curto espaço de tempo, levava a resultados bastante satisfatórios. A partir dessa época, a utilização IV da droga toma novo impulso, de forma especial nos EUA<sup>35</sup> mas, também, em nosso país, principalmente a partir de 1985<sup>36</sup>, ano em que Verstraete<sup>37</sup>, em editorial, afirmava que “em termos de saúde pública, a trombólise I.Co. não é uma conduta realística”. Em maio de 1987, nos Estados Unidos, era aprovado o uso IV da EQ “dentro das seis primeiras horas de início dos sintomas de Infarto do Miocárdio, no sentido de dissolver trombos e reduzir a mortalidade do paciente”<sup>38</sup>.

A par destes dados, notava-se que, com a diminuição dos óbitos no IAM tratado em U.Co., tornava-se necessário a inclusão de um número cada vez maior de pac., afim de se obter significância estatística nas comparações entre grupos tratados ou não com fibrinolíticos; por exemplo, são necessários 15.000 pac.<sup>39</sup> para demonstrar-se diferenças significativas na mortalidade entre 5% e 4% (20% de redução), ao passo que o número seria importantemente menor se os percentuais de óbitos fossem respectivamente 10% e 8% (os mesmos 20% de redução). Por isso, passou-se a realizar estudos multicêntricos, com um número cada vez mais expressivo de casos<sup>40-48</sup>, sendo os maiores deles o “GISSI” (Gruppo Italiano per lo Studio de la Streptochinasi nell’Infarto Miocárdico), que incluiu 11712 pac. espalhados por toda Itália<sup>46,47</sup>, e o “ISIS 2” (Second International Study of Infarct Survival), com 17187 pac. recrutados em 16 países e 417 hospitais<sup>48</sup>. Ao final, demonstrou-se de maneira definitiva a superioridade do tratamento com EQ em relação a controles, para curto e longo prazos. É importante notar que: a) o ganho mais significativo, em relação à mortalidade, ocorreu na fase precoce do IAM, fundamentalmente intra-hospitalar, sendo que, após este período, não houve ganhos adicionais, mas apenas a manutenção

dos resultados iniciais; b) apenas um trabalho referiu seus resultados para cinco anos de seguimento<sup>42</sup>, e nenhum comparou, a longo prazo, pac. submetidos a diferentes condutas terapêuticas (clínica, angioplastia e cirurgia) complementares ao fibrinolítico.

Assim, o objetivo deste estudo foi analisar, prospectiva e consecutivamente, em pacientes infartados submetidos a EQ-IV: a) variáveis que poderiam influenciar a sobrevida precoce (fase intra-hospitalar) e tardia (até o sexto ano de seguimento); b) a influência da cirurgia de revascularização miocárdica como terapêutica complementar ao fibrinolítico.

## ***CASUÍSTICA E MÉTODOS***

## **II - CASUÍSTICA**

Estudaram-se, de forma prospectiva e consecutiva, 332 pac. 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 15 min. de infusão). A idade média do grupo foi de  $55,6 \pm 10$  anos, sendo 273 (82%) homens e 59 (18%) mulheres (tabela I).

## **III - MÉTODOS**

### **A - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- 1- Idade "funcional" de até 70 anos.
- 2- Clínica sugestiva de IAM com início dos sintomas de no mínimo 20 min. e no máximo 6 h em relação ao início da infusão de EQ.
- 3- Elevação do segmento ST  $\geq 1,5$  mm em pelo menos duas derivações contíguas do ECG convencional de 12 derivações.
- 4- Pacientes com mais de 6 h de evolução que apresentavam dor persistente de forte intensidade e ausência de "infarto transmural" (QS).

## B - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1- Utilização anterior de EQ entre 4 dias e 6 meses.
- 2- Mulher em fase de gestação.
- 3- Massagem cardíaca externa.
- 4- Acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.
- 5- Hemorragia digestiva (úlcera ativa nos últimos 3 meses) ou urológica.
- 6- Trauma ou cirurgia importante nos últimos 6 meses.
- 7- Hipertensão arterial com sistólica  $>180$  mm Hg e/ou diastólica  $>110$  mm Hg; incluiu-se, entretanto, o pac. que respondeu adequadamente a hipotensor do tipo nifedipina SL pré infusão.
- 8- Outras afecções graves (septicemia, câncer, coma, etc).

## C - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA IAM

Considerou-se IAM quando houve o aparecimento de pelo menos dois dos seguintes critérios:

- 1- Clínicos: presença de dor com características isquêmicas, de forte intensidade e duração de pelo menos 20 minutos.
- 2- Eletrocardiográficos: persistência de supradesnível do segmento ST  $\geq 1,5$  mm, após utilização de dinitrato de isosorbitol SL, em pelo menos duas derivações da parede correspondente.
- 3- Enzimáticos: elevação enzimática de pelo menos o dobro em relação ao valor normal das enzimas CK-MB e/ou TGO.

## D - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA RECANALIZAÇÃO

### 1 - Clínicos:

- a - Diminuição ou desaparecimento **abruptos** da dor.

- b- Normalização ou diminuição do supradesnível do segmento ST  $\geq 50\%$ , em relação ao ECG inicial, em até 4 h pós infusão.
- c- Aparecimento ou aumento súbito de arritmias ventriculares, bradicardias  $\leq 50$  bpm (incluídos aqui os bloqueios átrioventriculares), e desaparecimento de bloqueios de ramos (também até 4 h pós infusão).

## **2 - Enzimático:**

Pico de CK-MB em até 12 h pós infusão.

## **E - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA REINFARTO**

Considerou-se reinfarto, quando houve o aparecimento de pelo menos dois dos critérios a seguir descritos:

- 1- Reelevação enzimática.
- 2- Aumento ou reaparecimento do supradesnível do segmento ST na parede acometida.
- 3- Recorrência da dor anginosa.
- 4- Reaparecimento de distúrbios da condução que tivessem desaparecido anteriormente.

## **F - DOSE, PREPARO E INFUSÃO DA SOLUÇÃO DE EQ**

A dose total utilizada foi de 750.000 U infundida por via intravenosa em 15 min., sendo 200.000 U “em bolo”. Esta dosagem foi escolhida como a menor dose eficaz, demonstrando-se recanalização, clinicamente detectada, em até 94% dos casos<sup>49,50</sup>. Por outro lado, até hoje não se conseguiu comprovar a teórica superioridade de doses maiores, porém, ao contrário, trabalhos que compararam 750.000 U versus 1.500.000 U concluíram por ausência de diferenças significativas entre ambas, seja em relação a índices de recanalização, seja em relação a alterações hematológicas<sup>51,52</sup>.

O preparo da solução se fez injetando 5 ml de soro fisiológico no frasco com 750.000 U de EQ, que era movimentado levemente até ocorrer a diluição; a seguir adicionava-se o conteúdo desta solução em 70 ml de soro fisiológico, e do obtido injetava-se 20 ml (200.000 U) IV “em bolo”; os restantes 55 ml eram infundidos, pela veia canulada, em 15 min. Na hipótese do aparecimento de reações adversas, diminuía-se a velocidade de gotejamento ou suspendia-se temporariamente a infusão e, no caso específico da ocorrência de hipotensão, posicionava-se o pac. em Trendelenburg. Nenhum deles deixou de receber a dose total.

Como terapêutica coadjuvante empregou-se:

- 1- Dipyridamol: 100 mg VO 8/8 h.
- 2- Nifedipina: 10 mg VO 4/4 h.
- 3- Heparina: 5.000 U IV imediatamente antes do início da infusão de EQ; após 3 h iniciava-se infusão IV contínua (1.000 U/h) ou “em bolo” de 2/2 h (casos iniciais), ajustando-se a dose no sentido de manter o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e/ou o tempo de coagulação ativado (TCa) em torno de 2x os valores controle.
- 4- Diazepam: 10 mg VO 8/8 h.
- 5- Dinitrato de isosorbitol: 5 mg SL antes do início da infusão de EQ, no sentido de testar a possibilidade de fenômeno espástico e, a partir daí, somente se necessário.
- 6- Lidocaína: 2 mg/min. em infusão contínua nas primeiras 24 h.

Com exceção da lidocaína, o restante da medicação era mantido, sempre que possível, até que se tomasse a conduta “definitiva” no caso. Se a opção fosse por angioplastia ou cirurgia, até a realização da mesma.

Apesar de não serem administrados de rotina, nitratos e betabloqueadores em todas as suas formas de apresentação, e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, por via oral, foram utilizados de forma liberal.

## **G - AVALIAÇÃO DOS PACIENTES**

### **1 - Eletrocardiográfica:**

- a- Utilizou-se monitorização eletrocardiográfica contínua, durante a permanência do pac. na U.Co., sempre na derivação com maior supradesnível do segmento ST; traçados adicionais de 12 derivações eram realizados sempre que se notava qualquer alteração na derivação monitorizada ou no quadro clínico do doente.
- b- ECG de 12 derivações foi realizado de rotina pré infusão, imediatamente após a mesma, de 2/2 h nas próximas 4 h; a seguir, de 6/6 h nas 24 h subseqüentes, de 12/12 h nas 48 h seguintes e, a partir daí, uma vez ao dia até a alta hospitalar. Os eletrocardiógrafos utilizados foram da marca Funbec ou similar.

### **2 - Enzimática**

Nos primeiros 20 pac. foram dosadas enzimas a cada 6 h, durante 48 h e, a partir daí, uma vez ao dia até a normalização (caso já não houvesse ocorrido). Nos restantes, as amostras foram obtidas imediatamente pré EQ, de 3/3 h até o "pico" e, a partir daí, de 6/6 h até a normalização. A CK-MB foi dosada em plasma ou soro heparinizado, utilizando-se o "kit" CK-MB ativado Merck 15808, sendo a leitura realizada em aparelho Bausch e Lomb Spectronic, com banho-maria acoplado; o Seronorm TM 521 da Boheringer foi usado no controle de qualidade. Para comparação, foi dosada TGO, utilizando-se a mesma amostra sanguínea, "kit" TGO Labtest 22, com controle de qualidade

Precinorm U da Boheringer; a leitura foi realizada no mesmo aparelho.

### **3 - Provas de coagulação.**

Foi realizado coagulograma completo imediatamente antes da infusão de EQ, 24 e 48 h após, nos casos iniciais, e com o aumento da experiência, apenas pré EQ, e no pós somente se necessário. A anticoagulação era acompanhada com o TTPa e/ou TCa (casos iniciais), realizado no mínimo de 12/12 h até ajustar-se a dosagem de heparina e, a partir daí, uma vez ao dia durante todo o tempo de utilização da mesma. O coagulograma consistiu em: prova do laço; tempo de sangramento; tempo de coagulação; dosagem do fibrinogênio por precipitação do mesmo em plasma citratado, após aquecimento a 45 graus e centrifugação; contagem de plaquetas; tempo e atividade de protrombina (TAP); tempo de tromboplastina parcial ativada; e retração do coágulo.

### **4- Cinecoronariográfica e ventriculográfica.**

Foi indicado estudo cinecoronariográfico e ventriculográfico para todos os pac., de preferência entre 48 e 72 h pós-infusão 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 pac.).

A cinecoronariografia foi realizada pelas técnicas de Sones<sup>5</sup> ou de Seldinger<sup>52</sup>, 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, o número de artérias coronárias comprometidas, o local (proximal, médio e distal) e o grau da obstrução da luz do vaso.

A ventriculografia esquerda foi obtida através da injeção de contraste radiopaco (hipaque, hexabrix ou telebrix) nas doses de 40 a 50 ml, realizando-se a filmagem nas projeções OAE e OAD. A fração de ejeção do ventrículo

esquerdo (VE) foi obtida através da ventriculografia em posição OAD, e medida através de programa desenvolvido para tal finalidade pelo Setor de Informática do Instituto do Coração (InCor-SP). Os equipamentos radiológicos utilizados foram da marca Siemens, tipos Angiomatic 1023 e Coroskop C.

Em todos os casos, foram anotados, em ficha específica, os seguintes dados temporais:

- do tempo entre o início dos sintomas e a) início do tratamento no local de origem; b) chegada ao nosso Serviço; c) início da infusão de EQ;
- do tempo entre o início da infusão de EQ e a) pico enzimático; b) estudo hemodinâmico; c) cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia transluminal coronária, quando indicadas.

Foram ainda observados os antecedentes cardiológicos de IAM, insuficiência cardíaca congestiva, cirurgia de revascularização miocárdica/angioplastia, e angina do peito.

Como complicações admitiu-se: sangramentos que necessitaram transfusão, reinfarto, acidente vascular cerebral e hipotensão durante ou imediatamente após o término da infusão de EQ, e que tenha levado a uma diminuição ou suspensão temporária do gotejamento da droga.

#### **H - CONDUTA COMPLEMENTAR “DEFINITIVA”**

Foram respectivamente clínica, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia transluminal coronária

Os procedimentos invasivos 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  $\geq 70\%$ . Nos casos em que havia dúvida, quanto à presença de área viável, o pac. era avaliado através da

ergometria com radioisótopo. Para efeito comparativo foram incluídos no grupo invasivo aqueles que se submeteram à cirurgia ou angioplastia nos primeiros 30 dias de evolução do infarto, considerado o período agudo do mesmo<sup>54</sup>.

## **I - ANÁLISE PARA O ESTUDO**

### **1 - Variáveis correlacionadas com sobrevida:**

- a- Fração de ejeção global do VE  $>50\%$  à ventriculografia contrastada.
- b- Ausência de hipotensão durante ou imediatamente após infusão de EQ.
- c- Pico de CK-MB  $\leq 100$  UI/l.
- d- Ausência de IAM prévio.
- e- Ausência de doença multi-arterial coronária (não mais que uma artéria coronária com obstrução  $\geq 70\%$ ).
- f- Ausência de reinfarto intra-hospitalar.
- g- Sexo masculino.
- h- Tratamento invasivo nos primeiros 30 dias do IAM, ainda na mesma internação.
- i- Artéria coronária relacionada ao IAM patente à cine, definida como "TIMI" 2-3<sup>55</sup>.
- j- Idade  $\leq 65$  anos.
- k- Tempo entre o início da dor e o início da infusão de EQ  $\leq 3$  horas.
- l- Artéria coronária relacionada ao IAM com obstrução residual  $<70\%$ .
- m- Localização inferior do IAM.

## **2 - Períodos analisados:**

a - Precoce: fase hospitalar.

b - Tardio:

b1) Médio prazo: primeiro ano de evolução pós IAM.

b2) Longo prazo: até o sexto ano de evolução pós IAM.

## **3 - Comparação entre pac. submetidos a tratamento cirúrgico, em relação àqueles mantidos em acompanhamento clínico.**

## **J - ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados de média e desvio padrão foram conseguidos com a utilização do programa "Statistics" (STATS), parte do "SYSTAT"<sup>56</sup>.

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 sobrevida),  $X$  é um vetor ou matriz de variáveis independentes (as variáveis que foram correlacionadas com sobrevida),  $B$  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 sobrevida) e múltipla (todas as variáveis independentes testadas ao mesmo tempo contra sobrevida). As análises foram realizadas utilizando-se o programa "Multivariate General Linear Hypothesis" (MGLH), parte do "SYSTAT"<sup>57</sup>.

Nas comparações entre médias e desvios padrão utilizou-se o teste  $t$  de Student para amostras não pareadas, e nas comparações de proporções o "compare two proportions", ambos parte do "Primer of Biostatistics"<sup>58</sup>.

Os dados de sobrevida, a longo prazo, são apresentados de acordo com o método atuarial, descrito por Kaplan e Meier, Cluter e Ederer, Anderson e col.<sup>59-61</sup>, sendo as curvas, com suas respectivas frequências linearizadas de óbitos, construídas a partir de um programa desenvolvido especificamente

para tal propósito, pelo Setor de Informática do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC); os percentuais são apresentados com seus respectivos erros-padrão. Uma vez que havia interesse no estudo de variáveis que pudessem influenciar de forma **adicional** a sobrevida a longo prazo, excluiu-se das curvas a mortalidade hospitalar. A análise estatística das mesmas foi realizada no Departamento de Estatística da UNICAMP. A variável dependente foi o tempo entre a data do IAM e a data do último contato (censura) ou óbito (falha), tendo sido estudado o efeito das diversas covariáveis (sexo, idade, localização do IAM, etc) no tempo considerado para falhas globais (sexto ano) e falhas ocorridas dentro de um ano. Foi realizada a seguinte análise descritiva:

- 1- teste qui-quadrado de Pearson em tabelas de contingências para cada variável dicotomizada (ex. idade  $\geq 65$  anos, idade  $< 65$  anos) versus a variável censura (sim ou não);
- 2- gráfico de Função de Sobrevivência de Kaplan-Meier para os tempos de falha segundo os níveis de cada variável dicotômica, conforme referido anteriormente;
- 3- testes não-paramétricos log-rank e Wilcoxon para verificar a igualdade entre as funções de sobrevivência do item 2.

Nos intervalos de confiança utilizou-se o limite de 95% e as diferenças foram consideradas significativas para  $p \leq 5\%$  (bicaudal).

## ***RESULTADOS***

## **IV - RESULTADOS**

### **A - DADOS CLÍNICOS**

De uma população global de 332 pac., 273 eram homens (82,3%) e 59 mulheres (17,7%). Quarenta e quatro deles apresentavam IAM prévio (13,3%). A localização eletrocardiográfica do IAM foi anterior em 177 ocasiões (53,3%), inferior em 153 (46,1%), indeterminado e misto em uma ocasião cada. A idade variou de 25 a 77 anos, com média de  $55,6 \pm 10$ , sendo que 57 pac. (17,2%) tinham mais que 65 anos.

O tempo médio entre o início da dor e o início da infusão de EQ foi de  $171,9 \pm 94,7$  min. em 330 pac. (em 2 casos não foi possível precisar o início do sintoma doloroso), e entre a chegada do pac. ao hospital e o início da infusão de  $49,6 \pm 46,2$  min. Cento e trinta e sete pac. (41,5%) tiveram o tempo dor/infusão  $> 180$  min. e, os restantes 193 (58,5%), entre 20 e 180 min.

A incidência de reinfarto, clinicamente diagnosticado, foi de 8,4% (28 pac.) e a de hipotensão per/peri infusão de EQ de 8,7% (29 pac.).

Não houve nenhum caso de acidente vascular cerebral, e apenas um pac. necessitou transfusão sangüínea por sangramentos digestivo e urinário importantes.

### **B - DADOS ENZIMÁTICOS**

Em 269 pac. foi possível construir-se uma curva adequada de CK-MB. O pico enzimático foi de  $70,8 \pm 41$  UI/l em média, sendo que 50 pac.

apresentaram níveis  $> 100$  UI/l (18,6%) e os restantes 219 (81,4%)  $\leq 100$  UI/l. O tempo, entre o início da infusão de EQ e o pico de CK-MB, foi de  $691,4 \pm 314,4$  min. em média, sendo que 77 apresentaram  $> 720$  (28,6%) e os restantes 192 (71,4%) entre 180 e 720.

### **C - DADOS ANATÔMICOS E VENTRICULOGRAFICOS**

Foram analisados os dados referentes a 300 pac. (90,4%) que se submeteram a estudo hemodinâmico no IMC. Dos 32 restantes, três foram estudados em outro Serviço, 12 foram a óbito antes da realização do exame, e 20 recusaram-se ao mesmo, ou foram considerados em condições clínicas muito desfavoráveis. Sempre que possível o exame foi realizado entre 48 e 72h pós infusão, sendo o tempo médio de  $61,2 \pm 58,7$  h. Sete pac. submeteram-se ao estudo após a primeira semana de evolução e, excluindo-se os mesmos, este tempo cai para  $54,6 \pm 30$  h.

O índice de perviabilidade da artéria coronária relacionada ao IAM foi de 77,7% (233 pac.), sendo a obstrução residual da mesma em média  $84,9 \pm 23,3\%$ , com 272 pac. (90,7%) apresentando obstrução  $\geq 70\%$ . Cento e vinte e três (41%) pac. tinham apenas uma artéria coronária obstruída  $\geq 70\%$ , 72 (24%) eram biarteriais, e 80 (26,7%) apresentavam comprometimento em 3 ou mais artérias, o que significa um percentual de 50,7% de multi-arteriais. Os restantes 25 pac. (8,3%) não apresentavam nenhuma coronária com obstrução  $\geq 70\%$ , sendo que destes, 15 (5% do total) apresentavam ausência de obstruções  $> 50\%$  detectáveis à cine.

Na análise de 260 ventriculografias esquerdas, consideradas de padrão ideal, a fração de ejeção média do VE obtida foi de  $60,6 \pm 14,5\%$ , sendo considerado como nível normal no IMC (100 pac.) o valor de  $78 \pm 7,32\%$ . Sessenta e um pac. (23,5%) apresentaram valores  $\leq 50\%$ , e os restantes 199 (76,5%)  $> 50\%$ .

## **D - CONDOTA COMPLEMENTAR “DEFINITIVA”**

Cento e quarenta e sete pac. permaneceram em tratamento clínico (44,3%), 128 foram operados (38,5%) e 57 (17,2%) foram submetidos a angioplastia transluminal coronária (figura 1).

## **E - SOBREVIDA NOS PERÍODOS ANALISADOS**

### **1 - Fase precoce (hospitalar):**

A sobrevida hospitalar global foi de 305 pac. (91.9%). A tabela II mostra as incidências de acordo com as diversas variáveis analisadas, onde se nota que sobrevidas significativamente maiores foram obtidas naqueles pac. com fração de ejeção  $>50\%$ , com pico de CK-MB  $\leq 100$  UI/l, e com ausências de hipotensão, IAM prévio, e doença multi-arterial coronária, em relação àqueles que não apresentavam tais características. Na figura 2 observa-se a sobrevida de acordo com a conduta “definitiva”, sendo a maior obtida com o tratamento cirúrgico (95,3%). Note-se que, dos 5 pac. falecidos no grupo angioplastia, 3 foram enviados à mesma em situação crítica, como última tentativa para salvá-los a vida.

A tabela III mostra, em análise de regressão simples, a correlação entre as variáveis e a sobrevida nesta fase. Correlações significativas ocorreram nos pac. com: a) ausência de hipotensão per/perí infusão; b) fração de ejeção  $>50\%$ ; c) ausência de IAM prévio; d) não mais de uma coronária obstruída  $\geq 70\%$ ; e) pico de CK-MB  $\leq 100$  UI/l; f) ausência de reinfarto. Se utilizarmos os dados globais aos 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 pac. que serão utilizados para cálculo de regressão múltipla, pico de CK-MB  $\leq 100$  UI/l e ausência de reinfarto deixam de apresentar significância, e idade  $\leq 65$  anos passa a apresentar ( $p=0,041$ ). Não houve diferenças em relação às outras variáveis.

Em análise de regressão múltipla (tabela IV), na qual foram estudados em conjunto 214 pac. com todos os dados completos, as variáveis que melhor se correlacionaram com sobrevida foram: a) ausência de hipotensão durante ou imediatamente após a infusão de EQ; b) fração de ejeção  $>50\%$ ; c) obstrução  $\geq 70\%$  em no máximo uma artéria coronária (portanto ausência de doença multi-arterial coronária); d) ausência de 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 apresentam comportamentos similares.

A tabela V mostra a correlação entre as diversas variáveis entre si, exceto sobrevida.

## **2 - Fase tardia:**

Trezentos e cinco pac. receberam alta hospitalar, dos quais 39 faleceram no seguimento tardio (12,8%). A idade média da população foi de  $55,26 \pm 10$  anos. O tempo médio de acompanhamento foi de 3,3 anos, com 1008,59 paciente-anos. Importante salientar que o seguimento dos pac. foi obtido em 100% dos mesmos, por avaliação pessoal ou por telefone.

A figura 3 mostra a sobrevida global da população, que foi de  $93,8 \pm 1,4\%$  no primeiro ano, e  $83,7 \pm 2,6\%$  no sexto. Na figura 4 tem-se, de maneira linearizada, a incidência anual de óbitos/100 pacientes-ano. Como se nota, a maior incidência da complicação se deu no primeiro ano de seguimento, sendo que, nos pac. que atingiram o quinto e sexto anos, não houve ocorrência do evento.

As figuras 5 a 30 mostram as curvas atuárias de sobrevida com suas respectivas frequências linearizadas de óbitos, para as diversas variáveis analisadas.

**a - Médio prazo (primeiro ano de seguimento):**

Nas tabelas VI e VII nota-se que os melhores preditores de sobrevida a este nível de seguimento foram: a) ausência de IAM prévio (figura 11); b) tratamento invasivo (cirurgia ou angioplastia) nos primeiros 30 dias pós IAM (figura 19); c) fração de ejeção >50% (figura 5); d) localização inferior do IAM ao ECG (figura 29); e) ausência de reinfarto (figura 15).

**b - Longo prazo (até o sexto ano de seguimento):**

Demonstram-se significâncias estatísticas para: a) ausência de IAM prévio (figura 11); b) tratamento invasivo (figura 19); c) idade  $\leq 65$  anos (figura 23); d) fração de ejeção global do ventrículo esquerdo >50% (figura 5). Isto é válido tanto em relação ao efeito destes fatores no tempo considerado (dado pelo teste do log-rank - tabela VIII), quanto para óbito (dado pelo teste do qui-quadrado de Pearson - tabela IX). A variável idade  $\leq 65$  anos não atingiu significância estatística pelo Wilcoxon (tabela VIII).

**F - COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO CIRÚRGICO E CLÍNICO.**

Na tabela X observam-se as características clínicas dos dois grupos, com ausência de diferenças significativas entre ambos. O prazo médio entre a infusão de EQ e o tratamento cirúrgico foi de  $7 \pm 3,9$  dias. A tabela XI mostra o tipo de enxerto utilizado para revascularizar a área relacionada ao IAM, e na tabela XII observa-se o número de artérias coronárias revascularizadas, com os respectivos tipos de enxertos. Nas figuras 31 e 32 temos a evolução dos pacientes nos dois grupos analisados. Nota-se uma sobrevida significativamente maior do grupo cirúrgico, tanto para um, quanto para 6 anos de seguimento. Na figura 33 temos as frações de ejeção nos dois grupos (diferenças estatisticamente não significativas). As figuras 34 e 35 mostram, respectivamente, o grau de lesão residual da coronária relacionada ao IAM e a incidência de doença multi-arterial

coronária, demonstrando-se que o grupo cirúrgico é de risco significativamente maior, em relação ao clínico, no que se refere a estes parâmetros; três pac. no grupo cirúrgico foram submetidos a estudo hemodinâmico em outros serviços, e não estão computados nos dados das figuras 33 a 35, o mesmo ocorrendo com 28 pac. do grupo clínico, que não se submeteram ao exame. Seis pac. alocados inicialmente no grupo clínico (4,1%) necessitaram tratamento cirúrgico entre 2 e 34 meses pós IAM (média  $14,2 \pm 16,3$ ), e nenhum deles faleceu durante o seguimento; durante a fase hospitalar, em dois casos havia sido indicado tratamento clínico, um pac. recusou cirurgia, e nos restantes 3 pac. houve dúvida quanto à melhor conduta nesta fase.

## ***DISCUSSÃO***

## V - DISCUSSÃO

### A - AS VARIÁVEIS

**1 - Sobrevida:** o índice de 91,9% encontrado neste estudo, na fase hospitalar, está dentro do relatado na literatura para pac. tratados com EQ nas primeiras 6 h de evolução de IAM: Yusuf e col.<sup>30</sup>, analisando em conjunto 33 trabalhos randomizados até 1985, encontrou 83,1%; o “GISSI”<sup>46</sup>, 89,8%; o “ISIS-2”<sup>48</sup>, 91,2%; o “GISSI-2”<sup>62</sup>, 91,4% (juntamente com seu braço internacional 91,5%)<sup>63</sup>; o “ISIS-3”<sup>64</sup>, 90%. Yusuf e col.<sup>65</sup>, estudando agora 12567 pac. em 44 trabalhos, encontraram 91,6%, e Sleight<sup>66</sup>, no global de cinco estudos, três que utilizaram EQ, um que utilizou rt-PA e outro APSAC (14075 pac. no global), observou 91,3%. A sobrevida de pac. incluídos no “ISIS-3” que apresentavam, além do prazo máximo de 6 h de evolução, supradesnível do segmento ST, foi de 91,1%, e a análise deste mesmo grupo, em conjunto com os dados do “GISSI-2” (18724 pac. no total), mostra sobrevida de 91,5%<sup>64</sup>. Os dados dos estudos “ISIS” 2 e 3 referem-se a 35 dias de seguimento.

**2 - Fração de ejeção (FE):** o primeiro ponto a ser considerado neste estudo é o tempo de realização da ventriculografia contrastada, em média no terceiro dia de evolução do IAM, uma vez que nesta fase o miocárdio lesado de forma reversível (“stunned”) ainda está em recuperação. Os fenômenos mais importantes que ocorrem após processo de recanalização coronária, e que guardam relação com FE, seriam: a) numa fase inicial, hipercinesia da região

não comprometida, que se normaliza rapidamente, podendo levar a uma diminuição da FE na fase mais precoce do IAM<sup>67,68</sup>; b) em relação à região em sofrimento ("stunned"), esta melhora sua contratilidade gradualmente com o passar do tempo<sup>68</sup>, demonstrando-se entretanto, já no terceiro dia de evolução, uma melhora significativa na FE<sup>69</sup>. Do ponto de vista prognóstico, sabe-se que a FE, independentemente de ser obtida na fase aguda do IAM<sup>70,71</sup>, nas 24 h subseqüentes<sup>72</sup>, ou antes da alta hospitalar<sup>73,74</sup>, é um excelente preditor de sobrevida hospitalar e tardia, tanto em pac. tratados de forma convencional como com fibrinolíticos. Ademais, demonstra-se que: a) pac. submetidos a EQ beneficiam-se do tratamento, sob o ponto de vista de função do VE, já nos primeiros 4 dias de IAM<sup>75</sup>; b) em muitos pac. reperfundidos com sucesso existe uma rápida melhora nas anormalidades de mobilidade da parede relacionada ao IAM, freqüentemente nas primeiras 24 h, e a maioria deles mostra uma melhora máxima nos primeiros 3 dias<sup>76</sup>; c) em estudo publicado por Sheehan e col.<sup>69</sup>, a FE obtida à ventriculografia contrastada no terceiro dia do IAM mostrou-se significativamente maior em relação àquela obtida na fase aguda, sendo, juntamente com a idade, as únicas variáveis estatisticamente relacionadas à sobrevida, em análise multivariada.

Outro ponto a ser considerado seria a eventual superioridade, defendida por White e col.<sup>77</sup>, do volume sistólico final, em relação à FE, como preditor de sobrevida pós IAM. Entretanto, optou-se por trabalhar com FE porque: a) o volume sistólico final é mais trabalhoso de se obter, e mais sujeito a erros de mensuração; b) em artigo publicado recentemente, Gadsboll e col.<sup>78</sup> demonstraram que a FE global do VE "é o mais poderoso preditor isolado de óbito", sendo que nenhum dos outros parâmetros de função sistólica de VE analisados, inclusive volume sistólico final, foram independentemente correlacionados àquela complicação, em análise multivariada.

A FE tem sido correlacionada com patência coronária, demonstrando-se que, quando comparados grupos patentes contra ocluídos, os primeiros têm maior FE, além do que, na evolução, encontra-se naqueles um aumento da FE ao longo do tempo, ao contrário dos ocluídos<sup>69,79-83</sup>; padrão semelhante aos púrvios foi demonstrado em pac. que permanecem ocluídos, porém com boa circulação colateral<sup>84,85</sup>. No presente material, encontrou-se ótima correlação entre patência e FE >50%, com p (análise de regressão simples) de 0,001, que entretanto perde sua significância estatística em análise de regressão múltipla (tabela V).

Em pac. tratados com fibrinolíticos, demonstra-se: a) maior FE média naqueles reperfundidos nas primeiras 4,5 h em comparação àqueles reperfundidos entre 4,5 e 8 h, ou não reperfundidos<sup>86</sup>; b) os tratados nas primeiras 6 h têm melhora significativa na FE entre a fase aguda e crônica, ao contrário daqueles tratados entre 6 e 24 h<sup>87</sup>. Estes dados sugerem uma relação causal entre o tempo decorrido para a infusão da droga, a partir do início do IAM, e FE. Entretanto, estes achados não foram confirmados por outros, que, utilizando rt-PA, não encontraram diferenças significativas na FE entre pac. tratados nas primeiras quatro h de evolução versus 4 a 8 h, ou tratados nas primeiras duas horas versus 2 a 4 h<sup>88,89</sup>.

Quando se analisa em conjunto patência, tempo e FE, demonstra-se que pac. com a coronária "culpada" púrvia, e tratados nas primeiras 3 h do IAM, têm FE em média significativamente maior em relação àqueles tratados entre três e seis h de evolução; porém, ao contrário, no grupo de pac. com a coronária "culpada" ocluída, não se encontra diferença significativa nos dois períodos de tempo analisados<sup>90</sup>. Finalmente, é descrita, como seria de se esperar, uma ótima correlação inversa entre FE e tamanho do IAM enzimaticamente detectado<sup>85,91</sup>, também observada neste material (tabela V). Além disso, FE

>50% correlacionou-se significativamente (tabela V) com ausência de IAM prévio e localização inferior do IAM.

Em relação a estudos que testaram fibrinolíticos contra grupos controles, a literatura é farta em demonstrar que pac. tratados têm, em média, FE significativamente maiores, seja com a utilização de EQ<sup>92-95</sup>, seja com rt-PA<sup>96,97</sup>, não havendo diferenças significativas entre as FE encontradas em pac. randomizados para uma ou outra das drogas<sup>62,98,99</sup>. Entretanto, quando se analisa os efeitos da reperfusão na FE em relação à sobrevida<sup>100,101</sup>, trabalhos que demonstram maior FE média no grupo tratado, nem sempre conseguem demonstrar maior sobrevida, e vice-versa, trabalhos que demonstram maior sobrevida no grupo tratado geralmente não encontram diferenças significativas em relação à FE. Estes achados levaram à hipótese de que talvez outros parâmetros, como patência, seriam mais importantes do que a FE, o que implicaria no desaconselhamento da utilização deste dado como meta principal de análise. Entre outros fatores que poderiam influenciar a sobrevida, além do salvamento miocárdio, lembram estes autores a prevenção da ruptura cardíaca e de arritmias graves, e, num estágio mais tardio, a prevenção ou limitação da expansão do IAM e remodelamento do VE. Contra esta colocação, advoga White<sup>102</sup> que não existe nenhum trabalho que, em análise multivariada, tenha encontrado a patência da coronária relacionada ao IAM como tendo valor prognóstico superior ao da FE, lembrando que muitos destes estudos não demonstram nenhuma correlação patência/sobrevida, como é o caso do presente trabalho (tabelas II,III,IV,VI,VII,VIII,IX). Termina por continuar defendendo o uso da FE, como meta principal na avaliação de novas terapêuticas a serem testadas no tratamento do IAM. A favor desta colocação lembram outros<sup>103</sup> que, dadas as modestas diferenças nas médias de FE entre pac. que recebem ou não fibrinolítico, e o prognóstico relativamente bom de pós-infartados com FE

entre 45 e 55%, é de se esperar que períodos longos de acompanhamento sejam necessários para determinar de forma precisa os benefícios da terapêutica a longo prazo.

Em resumo, apesar das dúvidas apresentadas, a FE, segundo Braunwald<sup>104</sup>, é o mais importante determinante da sobrevida precoce (intra-hospitalar) e tardia (pós-alta), o que está de acordo com os achados deste estudo.

**3 - Hipotensão per/peri infusão da EQ:** esta complicação teve incidência de 10% no "ISIS-2" (hipotensão "significante" e/ou bradicardia)<sup>48</sup> e de 7,2% no "GISSI-2" (hipotensão <90 mm Hg com pelo menos 1 h de duração)<sup>62</sup>. O "ISIS-3"<sup>64</sup>, levando em consideração apenas hipotensão profunda que necessitou utilização de drogas, encontrou 6,8%, e o "GISSI-1"<sup>46</sup> reportou 1,6% de pac. que tiveram a infusão de EQ suspensa pela complicação. Com o nosso critério de hipotensão necessitando diminuição do gotejamento de EQ ou suspensão temporária da infusão, encontramos uma incidência de 8,7%.

Hipotensão e choque cardiogênico à admissão têm sido correlacionados com mortalidade<sup>105,106</sup>. Como estas complicações não constavam dos critérios de exclusão deste estudo, resolveu-se analisar a condição dos pac. no grupo hipotensão, por ocasião da internação, e encontrou-se quatro (13,8%) deles no grupo IV de Forrester, dos quais três foram a óbito.

Apesar de alguns admitirem que a hipotensão pode não ser necessariamente danosa<sup>65</sup>, Lew e col.<sup>49</sup> referem correlação da mesma com a velocidade de infusão de EQ e com a extensão do dano miocárdio. Advogam que nestes pac. 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, desta 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 (tabela V), a única variável que se correlacionou significativamente com hipotensão foi pico de CK-MB  $> 100 \text{ UI/l}$  ( $p=0,004$ ), sugerindo realmente uma relação entre tamanho do IAM, hipotensão e mortalidade. A favor deste raciocínio, os dados do “GISSI-2” mostram que o grupo de pac. que apresentou hipotensão relacionada à EQ, teve 13,8% de mortalidade 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%.

**4 - Pico de CK-MB:** demonstra-se que indivíduos recanalizados com EQ, em relação aos não recanalizados, têm tempos menores de pico enzimático em relação ao início do IAM<sup>107</sup>, podendo-se utilizar este dado como sinal indireto de recanalização<sup>108-110</sup>, que no nosso Serviço teve um valor preditivo positivo de 90,8%<sup>111</sup>. Por outro lado, através da utilização de cálculos matemáticos, pode-se avaliar o tamanho do IAM<sup>112-114</sup>, o que foi correlacionado com função sistólica de VE<sup>95</sup>. Neste estudo, optou-se por analisar apenas o pico enzimático, que é muito mais simples de se obter e tem excelente correlação ( $r=0,93$ ) com área enzimática<sup>115</sup>, tamanho do IAM à anatomia patológica<sup>116</sup>, tanto em cães reperfundidos ( $r=0,94$ ) como mantidos com a coronária ocluída ( $r=0,90$ ), e função sistólica de VE<sup>91,117</sup>.

**5 - Infarto prévio:** a prevalência do dado em grandes estudos multicêntricos que testaram fibrinolíticos, variou entre 12,7%, relatado no “ISIS-2”<sup>48</sup> e 27%, no “ASSET”<sup>118</sup>, situando-se outros entre estes dois limites<sup>45,46,62,64,105,119-121</sup>. Chama a atenção os estudos “ISIS” 2 e 3, nos quais IAM prévio aumentou de 12,7%<sup>48</sup> para 22,8%<sup>64</sup>, sugerindo talvez uma quantidade

maior de pac. salvos de um primeiro IAM, além de um provável aumento na conscientização da população, no sentido de procurar tratamento urgente, quando houver sintomas sugestivos de IAM. O presente estudo registrou 13,3% de IAM prévio, demonstrando-se que a ausência da complicação se correlacionou significativamente com FE >50%, tratamento invasivo, ausência de doença multi-arterial coronária e tempo dor/infusão >3 h (tabela V).

**6 - Número de coronárias comprometidas:** o índice de 50,7% para doença multi-arterial coronária, encontrado neste estudo, é superior ao descrito na literatura: o estudo do "TIMI"<sup>99</sup>, levando em consideração 90% ou mais de obstrução da luz do vaso, refere 31,3% de pac. multi-arteriais; o grupo cooperativo holandês, considerando obstrução de 50% ou mais do diâmetro do vaso, encontrou 45,6%<sup>26</sup>, e, com o mesmo critério, o grupo do "TAMI" refere 45,7%<sup>122</sup> e 47%<sup>123</sup>, em dois levantamentos distintos; a incidência de ausência de obstrução residual importante foi de 6% nesse estudo, e de 8,3% no presente material. Em revisão recente, Kulick & Rahimtoola<sup>124</sup>, analisando oito trabalhos que utilizaram fibrinolítico e que incluíram entre 44 e 179 pac., encontraram uma média de apenas 16% de tri-arteriais (10%-24%), sendo que, nos 300 pac. deste estudo, submetidos à cinecoronariografia, o índice foi de 26,7%. Além disso, demonstrou-se correlação significativa (tabela V) entre ausência de doença multi-arterial coronária e ausência de IAM prévio ( $p=0,027$ ) e obstrução residual da artéria relacionada ao IAM <70% ( $p=0,002$ ).

**7 - Reinfarto:** vários estudos demonstram que indivíduos infartados submetidos a terapêutica com EQ têm maior chance de reinfartar, em relação a seus controles, tanto na fase hospitalar, quanto após a alta<sup>44,46-48,119</sup>, o que seria de se esperar, uma vez que com o tratamento temos um número significativamente maior de coronárias relacionadas ao IAM prévias. Além disso, esta complicação tem sido correlacionada com piora na recuperação

funcional do miocárdio, com o grau de lesão residual da coronária “culpada”, e com mortalidade hospitalar<sup>121,125-127</sup>. Neste estudo, em análises de regressão simples, houve correlação desta variável apenas com o grau de obstrução residual da coronária “culpada” ( $p=0,038$ ), que entretanto perde sua significância estatística (tabela V) em análise multivariada ( $p=0,128$ ).

A incidência de reinfarto em pac. submetidos a terapêutica com EQ, varia na literatura entre 2,3% relatado pelo “GISSI-2”<sup>62</sup> e 14% no “TIMI I”<sup>54</sup>, sendo intermediária em outras publicações<sup>46,48,64,119,125</sup>. Os números relativamente baixos nos estudos com grande número de pac.<sup>46,48,62,64</sup>, e, ao contrário, incidências maiores em trabalhos menores<sup>54,125</sup>, levam à suposição de que provavelmente os primeiros subestimam o número real da complicação. A favor desta hipótese está o fato de que a incidência de reoclusão intra-hospitalar angiograficamente documentada, variou em um artigo de revisão entre 12% e 38%<sup>128</sup> e, segundo Chesebro e col.<sup>129</sup>, é de 8% nas primeiras 24 h e de 10% a 20% durante a hospitalização; ora, se se levar em consideração que pelo menos a metade destes pac. apresenta sintomas (58% em 810 pac. incluídos no “TAMI”)<sup>125</sup>, obtém-se incidência de reinfarto ao redor de 6% a 15%, onde se enquadra muito bem o índice de 8,4%, aqui demonstrado. Importante recordar que neste estudo não foi utilizada aspirina, que comprovadamente diminui o reinfarto<sup>48</sup>; isto se deu porque mais da metade dos pac. são encaminhados à cirurgia e/ou angioplastia (aqui com possibilidade, ainda que remota, de cirurgia), razão pela qual receia-se a utilização da droga. Entretanto, utilizou-se heparina IV, que também se mostra útil na prevenção da complicação: a) o estudo piloto do “ISIS-2”<sup>65</sup> randomizou em torno de 600 pac. para heparina IV ou controle, e encontrou uma tendência a menor incidência de reinfarto no grupo tratado; b) se se concordar com o fato de que a angina instável, o IAM sem onda Q e o IAM tratado com fibrinolítico são entidades muito semelhantes

do ponto de vista fisiopatológico<sup>130</sup>, o trabalho de Thèroux e col.<sup>131</sup> demonstrou, em pac. com angina instável, que a heparina IV é pelo menos tão eficaz quanto a aspirina, na prevenção de oclusão coronária; c) em pac. tratados com rt-PA, a heparina, da maneira utilizada no presente estudo, foi excelente na prevenção de reoclusão, sendo inclusive mais eficaz que a aspirina em baixas doses<sup>132</sup>.

**8 - Sexo:** o balanceamento sexo masculino/feminino não apresenta grandes variações na literatura, situando-se em torno de 80%/20% respectivamente<sup>45,62,105,119-121,130,131</sup>, sendo de 82,3% e 17,7% neste trabalho. Por outro lado, o IAM no sexo feminino leva sistematicamente a menor sobrevida, quando comparado aos no sexo oposto, sendo as incidências respectivamente de 81,5% versus 91,2% no "GISSI"<sup>46</sup>, de 86,7% versus 92,1% no "ISIS-2"<sup>48</sup>, e de 86,5% versus 93% no presente material.

Em análise de regressão múltipla (tabela V), esta variável não se correlacionou significativamente com nenhuma das outras analisadas.

**9 - Tratamento invasivo:** o estudo "ISAM", ao chamar a atenção para o aumento na incidência de reinfarto no grupo submetido a EQ em relação ao controle<sup>44</sup>, concluía sugerindo a necessidade de "terapias complementares do tipo dos procedimentos de revascularização, após a trombólise"; isto está em concordância com Vogel<sup>133</sup>, referindo que a reperfusão precoce oferece uma segunda chance ao infartado, porém a vantagem inicial deve ser maximizada através de terapias complementares. Esta posição é reforçada pelo fato de que os eventos isquêmicos, após terapêutica fibrinolítica, são sempre imprevisíveis<sup>134</sup>, e o teste de esforço nestes pac. têm uma sensibilidade muito baixa (55%), significativamente menor em relação àquela encontrada em pac. tratados de maneira convencional<sup>135</sup>.

Em relação à incidência de tratamento invasivo pós trombólise (apenas estudos com exame angiográfico de rotina durante a internação, e que

utilizaram tanto cirurgia, quanto angioplastia, como terapêuticas complementares), há uma variação na literatura entre 12,5 e 64%<sup>44,105,136-141</sup>, situando-se em 55,7% neste material. Estas diferenças podem ser explicadas, além da própria filosofia do estudo (o "ISAM", por exemplo, com 12,5%, só indicou procedimentos invasivos em pac. instáveis), também pelo tipo de pac. incluído, o que leva a implicações importantes do ponto de vista de grau de comprometimento ventriculográfico e coronariográfico. Por exemplo, se forem excluídos da amostra pac. mais idosos, obter-se-á, em média, menor número de coronárias comprometidas; se forem excluídos pac. com IAM prévio obter-se-á, em média, menor grau de comprometimento da função ventricular esquerda, e assim por diante.

Especificamente em relação ao papel da angioplastia (não existem trabalhos similares em relação à cirurgia), três estudos analisaram a utilidade desse procedimento em populações de pac. infartados submetidos a rt-PA, e concluíram que o mesmo, realizado nas primeiras horas de evolução, não apresentou vantagens em relação a tempos mais longos, e tampouco demonstraram vantagens do tratamento com angioplastia em relação ao conservador<sup>142-148</sup>. Entretanto, estes dados precisam ser vistos com cautela, pois como a técnica, quando empregada precocemente na evolução do IAM, tem índice de complicações relativamente alto<sup>149</sup>, ao se incluir pac. no grupo tratado de maneira aleatória, certamente alguns serão prejudicados com o tratamento. Isto vem de acordo com o referido pelo estudo europeu, no sentido de que a reoclusão e o reinfarto podem ser responsáveis pela ausência de benefício da estratégia invasiva em relação à conservadora<sup>150</sup>. Além disso, na análise do maior destes trabalhos, o "TIMI II"<sup>151</sup> (3524 pac.), vê-se que, do grupo "invasivo", 39,5% dos pac. não foram submetidos sequer a tentativa de angioplastia, por não preencherem critérios de inclusão, ao passo que no grupo

“conservador”, 35,4% necessitaram submeter-se a estudo hemodinâmico nos primeiros 21 dias de infarto, sendo que do total de pac. alocados para o grupo, 22,2% na realidade foram submetidos a angioplastia, cirurgia ou ambas. Finalmente, como freqüentemente ocorre, outros estudos apontam para vantagens do tratamento com angioplastia pós fibrinolítico<sup>152-156</sup>, e o próprio “TIMI II”<sup>146</sup> demonstrou, apesar de não ser das metas principais do estudo, que o grupo “invasivo” apresentou incidência significativamente menor de isquemia na ergometria realizada por ocasião da alta hospitalar ( $p < 0,001$ ), com prováveis implicações a longo prazo.

Isto leva à colocação de Califf e col.<sup>157</sup>, no sentido de que, “a não ser que informação de acompanhamento a longo prazo seja obtida, o potencial de benefício das diversas estratégias de reperfusão será sub-estimado, uma vez que um impacto importante na mortalidade e estado funcional pode ocorrer neste período de seguimento”. Ora, é exatamente isto que se demonstra neste material, onde o efeito protetor da conduta agressiva se fez sentir de maneira mais intensa, a partir do primeiro ano de seguimento (figuras 19 e 20).

Finalizando, a nossa crença na propriedade da utilização de cirurgia e/ou angioplastia em pac. infartados ainda na fase aguda, parece ser comungada por muitos outros. Em artigo publicado recentemente, Lavie e col.<sup>158</sup> constataram que, “similar a outras instituições, terapêutica médica agressiva, cateterização precoce, e intervenção, estão sendo cada vez mais utilizadas na Mayo Clinic, e muitos pac. de alto risco são submetidos a procedimentos de revascularização sem prévios estudos de exercício”.

**10 - Grau de obstrução residual da artéria coronária relacionada ao IAM:** sabe-se que, quanto mais grave a lesão residual, maior a incidência de reinfarto, conforme já referido anteriormente (ver “reinfarto”), e também de angina prévia<sup>159</sup>. Outras constatações importantes: a) ao invés de progredir

para reoclusão, o grau de obstrução pode diminuir com o passar do tempo, a partir do IAM, sendo as causas prováveis de tal achado o remodelamento da placa aterosclerótica rota, a resolução de um espasmo que pode estar presente, principalmente nas primeiras horas de evolução do IAM, ou a lise de trombo eventualmente existente por ocasião do estudo precoce<sup>123,160,161</sup>; b) a morfologia da lesão residual pode ser importante, no sentido de que estreitamentos que não se tornam concêntricos nas primeiras 24 h de evolução têm maior tendência a isquemia/reoclusão, no período precoce do IAM<sup>162</sup>; c) em cães, demonstrou-se que lesões residuais críticas se relacionam com fluxo sanguíneo prejudicado, especialmente a nível sub-endocárdico, com comprometimento no grau de salvamento do miocárdio em risco<sup>163,164</sup>.

A percentagem de obstrução residual da luz coronária encontrada neste estudo (84,9%), foi maior que a referida por Fuster e col.<sup>165</sup>, em artigo de revisão recente, que variou entre 79,7% e 82,3%.

No extremo oposto, temos os pac. com lesão residual pouco importante, nos quais o trombo e o espasmo têm papel fundamental no desencadeamento do IAM<sup>166,167</sup>. Recentemente, Kereiakis e col.<sup>168</sup>, revendo a literatura, encontraram, em 2364 pac. tratados de forma convencional, 8,7% com obstrução residual <50% do diâmetro à cine realizada entre duas semanas e um ano pós IAM; no seu material próprio, em que foi utilizado fibrinolítico e realizado cine entre o sétimo e o décimo dia de evolução, encontraram 10,9%, enquanto outros chegam a referir 21%<sup>169</sup>; na presente casuística, este número foi de 9,3%. Esse dado angiográfico tem sido correlacionado com idade mais jovem, melhor fração de ejeção, menor incidência de doença multi-arterial coronária, e menor mortalidade hospitalar<sup>168</sup>; no presente estudo, em análise multivariada na fase hospitalar (tabela V), a obstrução residual <70% correlacionou-se significativamente com patência coronária, tratamento clínico e ausência de

doença multi-arterial coronária. Ao excluir-se a variável patência coronária, pois todos os pac. se encontram neste grupo, demonstra-se correlações significativas com ausência de doença multi-arterial coronária ( $p < 0,001$ ), tratamento clínico ( $p < 0,001$ ) e tempo dor/infusão  $\leq 3$  h ( $p = 0,024$ ).

**11 - Idade:** Várias publicações têm indicado que quanto maior a idade, menor a sobrevida de pac. acometidos de IAM, tanto na fase hospitalar, quanto na tardia<sup>46-48,64,121,170,171</sup>; entretanto, se compararmos pac. tratados com fibrinolíticos contra controles, veremos que os idosos se beneficiam mais com o tratamento em relação aos menos idosos, tanto no que se refere à melhora na função do VE, quanto em relação à mortalidade, onde para cada 100 pac. tratados salva-se quatro vidas no primeiro grupo, contra duas no segundo<sup>172-174</sup>. A sobrevida hospitalar aqui demonstrada, para pac. com mais de 65 anos (87,7%) é alta em relação à literatura, onde se encontra 79,8% no "GISSI"<sup>46</sup> e 80,8% no "ISIS-3"<sup>64</sup>. Isto talvez possa ser explicado, ao menos em parte, pelo critério de seleção adotado, que ao permitir a inclusão de pac. com idade "funcional" de até 70 anos, selecionou acima desta idade aqueles de maior risco cardiológico (IAM anterior extenso e inferior com comprometimento de VD, basicamente), porém com baixo risco em relação ao fibrinolítico. Obteve-se assim, por exemplo, 79% dos pac. "idosos" do sexo masculino (83% nos restantes), com 75% deles entre 65 e 70 anos.

Finalmente, idade tem sido correlacionada com localização anterior do IAM, IAM prévio, doença multi-arterial coronária e necrose miocárdica extensa, estimada pelo pico de CK-MB<sup>170</sup>; no presente estudo, (tabela V), idade  $\leq 65$  anos não se correlacionou com nenhuma das outras variáveis analisadas, em análise multivariada.

## 12 - Tempo entre o início da dor e a infusão do fibrinolítico:

demonstra-se que quanto mais precoce este tempo, maior o índice de patência da coronária relacionada ao IAM, especialmente quando se utiliza EQ<sup>99,120</sup>. Apesar de não haver unanimidade na literatura, uma vez que dois trabalhos que utilizaram rt-PA não encontraram diferenças entre pac. tratados mais precoce ou mais tardiamente<sup>88,89</sup>, a maioria das publicações demonstra função ventricular esquerda mais preservada e menor tamanho do IAM, fundamentalmente naqueles pac. com a coronária relacionada ao IAM pérvia e nos com IAM de localização anterior<sup>86,87,90,175-178</sup>.

Entretanto, quando se analisa o efeito do tratamento precoce em relação à mortalidade, os dados são menos conclusivos. O trabalho "ISIS-2"<sup>48</sup>, por exemplo, encontrou sobrevidas muito próximas entre pac. tratados na primeira hora de evolução (91,9%) e na quarta hora (91,5%), passando por 92,4% (segunda hora) e 91,5% (terceira hora). No "GISSI"<sup>46</sup>, por sua vez, tem-se 90,8% em pac. tratados nas 3 primeiras horas contra 88,3% naqueles entre 3 e 6 h (diferença de 2,5 pontos percentuais). Se se analisar neste mesmo estudo a tão propalada diminuição de 47% na mortalidade de pac. tratados na primeira hora, ver-se-á que isto se deu fundamentalmente às custas da alta mortalidade do grupo controle (15,4%), sendo esta diminuição de 14% nos pac. tratados na segunda e terceira horas, contra 17% naqueles tratados nas três horas subseqüentes<sup>179</sup>. Finalmente, o "ASSET", que utilizou rt-PA ao invés de EQ<sup>118</sup>, revelou uma sobrevida de 91,9% para o grupo tratado entre 0 e 3 h de evolução, contra 93,5% para o tratado entre 3 e 5 h. No presente estudo, na fase hospitalar, os índices foram de 93,3% versus 89,8% respectivamente para pac. tratados nas primeiras 3 h de evolução ou nas 3 h subseqüentes (diferença de 3,5 pontos percentuais). Em análise multivariada o tratamento precoce se correlacionou diretamente (tabela V) com localização anterior do IAM ( $p=0,009$ ), patência coronária ( $p=0,009$ ) e presença de IAM prévio ( $p=0,032$ ).

**13 - Perviability coronária:** o percentual de perviabilidade da coronária relacionada ao IAM variou, quando utilizada EQ-IV, entre 44 e 78%, em revisão recente onde se analisou angiografias realizadas nas primeiras horas de evolução<sup>180</sup>. Em cines realizadas mais tardiamente<sup>181</sup>, chega a 87%, sendo de 77,7% neste estudo.

Em relação à sobrevida destes pac., demonstra-se que indivíduos com a artéria relacionada ao IAM pérvia têm maior sobrevida em relação aos que persistem com a mesma ocluída, tanto na fase hospitalar quanto pós (aqui fundamentalmente pelo ganho inicial, que se mantém no período tardio), em pac. submetidos a fibrinolítico ou não<sup>105,182-184</sup>. Entretanto, em relação ao seguimento tardio, trabalho recente do grupo do "TAMI"<sup>185</sup>, demonstrou ausência de óbitos no grupo de pac. não recanalizados, em dois anos de seguimento. No presente estudo encontrou-se, na fase hospitalar (tabela II) uma sobrevida de 97% no grupo pérvio, contra 94,4% no ocluído; isto implica em quase o dobro de mortalidade no último em relação ao primeiro, apesar desta diferença não se mostrar significativa do ponto de vista estatístico, pelo número relativamente pequeno de pac. analisados e pela baixa incidência da complicação. Após este período (figuras 27,28), nota-se que todos os óbitos que ocorreram no grupo ocluído incidiram nos dois primeiros anos de seguimento, fundamentalmente no primeiro, ao passo que no grupo pérvio esta complicação ocorreu de forma constante até o quarto ano (não houve mortalidade no quinto e sexto anos), fazendo com que a sobrevida, ao final do seguimento, fosse semelhante em ambos os grupos.

Ao se analisar o grupo de pac. ocluídos que sobreviveram à fase hospitalar, notou-se que o mesmo apresentou fração de ejeção média significativamente menor em relação ao grupo pérvio ( $54,9 \pm 12,8\%$  versus  $62,9 \pm 14\%$ ,  $p < 0,001$ , 95% IC 4 a 12%), sugerindo portanto que o pac. ocluído morre

mais precocemente porque tem função ventricular esquerda pior. Levando-se em consideração agora apenas os pac. prévios, observou-se que, dos 69 que estavam em tratamento clínico, 13 (18,8%) faleceram durante o seguimento, ao passo que, de 164 submetidos a cirurgia ou angioplastia, apenas 7,3% foram a óbito ( $p=0,02$ , 95% IC 2 a 20%), sugerindo neste caso que a mortalidade estaria relacionada à persistência de isquemia residual.

Finalizando, conforme já referido anteriormente, a perviabilidade coronária, na fase hospitalar, correlacionou-se diretamente com função sistólica de VE, tamanho do IAM e índice de reoclusão, e inversamente com tempo entre o início da dor e a infusão da EQ; no presente estudo, correlacionou-se (tabela V) com tratamento invasivo, obstrução residual da artéria relacionada ao IAM <70%, e tempo dor/infusão  $\leq 3$  h.

**14 - Localização do IAM:** a sobrevida precoce de pac. com localização eletrocardiográfica inferior do IAM é maior, em relação àqueles com IAM de parede anterior<sup>46,48</sup>. Neste trabalho, a diferença percentual foi de apenas 0,7 (92,2% versus 91,5% respectivamente); tal fato ocorreu às custas de uma sobrevida (91,5%) relativamente alta nos IAM anteriores (85,5% no “GISSI” e 88,7% nos pac. do “ISIS-2” com supradesnível do segmento ST em derivações unipolares)<sup>46,48</sup>, e relativamente baixa (92,2%) nos inferiores (entre 100% e 92,8% em artigos de revisão)<sup>172,186</sup>. A explicação para o primeiro achado poderia ser especulativa; porém, para o segundo, estaria relacionada a que, desde a demonstração do “GISSI”<sup>46</sup>, de que no IAM inferior o ganho obtido com o tratamento fibrinolítico é bem menor do que o conseguido no anterior, adotou-se a conduta de que “na dúvida sobre utilizar ou não a droga, sendo IAM inferior não se utiliza, e vice-versa para o anterior”. Isto certamente levou à seleção de pac. com IAM inferior de maior risco (infradesnível em precordiais e comprometimento de VD, basicamente), o que é corroborado pelo fato de

obter-se 53,6% de IAM anteriores e 46,4% de inferiores, ao contrário da literatura, onde esta relação quase sempre é invertida, chegando a proporção de IAM inferior até a 64,9%<sup>45,62,121,130</sup>. Além disso, encontrou-se (tabela V) correlação significativa entre IAM inferior e início da infusão de EQ >3 h ( $p=0,009$ ), sugerindo um menor salvamento miocárdico nestes pacientes.

## B - OS PERÍODOS DE SEGUIMENTO

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 Grunkemeier<sup>187</sup>, 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 pac. 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 quisermos ir um pouco além, diríamos 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 disponível, far-se-ão comparações com dados de análises univariadas.

**1 - Fase precoce (hospitalar):** 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 de seguimento foram aqui incluídos. Temos então que, praticamente, todas as variáveis analisadas neste trabalho foram correlacionadas com sobrevida em diversos outros da literatura<sup>45,46,48,62,64,66,72,102,105,118,125,136,137,160,168,170-172,188-190</sup>. No presente, em análise comparativa utilizando-se o teste t de Student (tabela II), pac. com fração de ejeção >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.

O grupo "TAMI" tem utilizado análises de regressão para avaliação do seu material: a) em um grupo de 332 pac.<sup>122</sup>, encontrou, em análise univariada, correlações significativas entre mortalidade e disfunção na área não infartada ( $p=0,006$ ), número de coronárias comprometidas ( $p=0,006$ ) e fração de ejeção global de VE ( $p=0,025$ ); b) em um grupo de 708 pac.<sup>191,192</sup>, as seguintes variáveis correlacionaram-se significativamente com mortalidade intra-hospitalar: 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 90 min. pós infusão de fibrinolítico e movimento da zona relacionada ao IAM. Outras variáveis analisadas que não tiveram correlação significativa foram a frequência cardíaca, localização eletrocardiográfica do IAM 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), fração de ejeção 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 estes 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 pac. 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 iniciado nos primeiros 90 min. de isquemia ( $p=0,045$ ), como as únicas variáveis correlacionadas com sobrevida hospitalar<sup>193</sup>.

Outros grupos reportaram seus dados com o mesmo tipo de análise

estatística: trabalho neo-zelandês<sup>94</sup>, avaliando sexo, hipertensão, diabetes, claudicação, angina, IAM prévio, uso de betabloqueadores, localização do IAM e tipo de tratamento utilizado (EQ ou placebo), encontraram diabetes, IAM prévio e utilização de placebo, como significativamente relacionados a mortalidade aos 30 dias de seguimento; o grupo "TIMI", analisando 756 pac.<sup>121</sup>, 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 gastro-intestinal, acidente vascular cerebral transitório, insuficiência cardíaca ou angina, presença de estertores pulmonares à admissão, dor persistente após administração do 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 3339 pac. incluídos na fase II<sup>106</sup>, encontrou (análise univariada) idade  $\geq 70$  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, considerou-se apenas dados clínicos e eletrocardiográficos obtidos na internação do pac., antes da infusão do fibrinolítico (com exceção de sexo e diabetes, que foram acrescentados de forma retrospectiva posteriormente), e demonstrou-se que, quanto maior o número destas variáveis presentes, maior a chance do pac. vir a falecer, complicação que variou entre 1,5% (0 variável) e 17,2% (presença de

quatro ou mais das mesmas). Note-se que pac. com choque cardiogênico ou edema pulmonar foram excluídos.

Comparativamente encontrou-se, no presente, em análise de regressão simples (tabela III), correlações significativas entre sobrevida e fração de ejeção  $>50\%$  ( $p<0,001$ ), pico de CK-MB  $\leq 100$  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 (tabela IV), obteve-se que fração de ejeção  $>50\%$  ( $p=0,017$ ), e ausências de hipotensão ( $p=0,01$ ), doença multi-arterial coronária ( $p=0,032$ ) e reinfarto ( $p=0,037$ ), correlacionaram-se significativamente com sobrevida.

## **2 - Fase tardia:**

**a - Médio prazo (primeiro ano de seguimento):** quando se analisa os trabalhos que demonstram sobrevida tardia significativamente maior em pac. tratados com fibrinolítico contra controles, nota-se um ganho inicial muito importante; entretanto, superada esta fase, não existe ganho adicional evidente a favor de qualquer dos grupos, mas apenas a manutenção do resultado inicial<sup>42,47,48</sup>.

A sobrevida para um ano em pac. submetidos a tratamento fibrinolítico, e que ultrapassam a fase precoce do IAM, varia na literatura entre 92,8% e 98%<sup>47,48,141,148,194-197</sup>, havendo relato<sup>198</sup> de 96% em pac. tratados de forma convencional (sem fibrinolítico), porém de baixo risco (idade  $<61$  anos, prevalência de 58% de uni-arteriais e apenas 9% de tri-arteriais). O índice de 92,8% foi referido pelo grupo "GISSI"<sup>47</sup>, no qual apenas 3% dos pac. foram à cirurgia e 0,3% à angioplastia, e 98% foi obtido com a utilização de fibrinolítico (EQ 78%, rt-PA 17%) seguida de angioplastia de emergência<sup>197</sup>, onde se conseguiu 94% de patência coronária, sugerindo-se um efeito benéfico do procedimento agressivo. Entretanto, note-se que: a) a mortalidade hospitalar neste estudo<sup>197</sup>

foi alta (11%); b) o grupo do "TAMI"<sup>167</sup>, realizando angioplastia na fase hospitalar em 197 pac. de um total de 386, encontrou 94% de sobrevida ao cabo de um ano, ao passo que Erbel e col.<sup>195</sup> demonstraram sobrevidas similares para um grupo de pac. submetido a EQ mais angioplastia contra EQ isolada. No presente estudo, 55,7% dos pac. foram submetidos a tratamento agressivo ainda durante a fase hospitalar e, ao cabo do primeiro ano de seguimento, 93,8% dos que sobreviveram esta fase, permaneciam vivos. Nota-se portanto que as diferenças quanto à sobrevida entre populações brasileira, norte-americana e européia, apesar de submetidas a condições sócio-econômicas e culturais diversas, são pequenas, e poderiam, ao menos em parte, serem explicadas pelo critério de seleção e de conduta dos pac., bastante variável nos diversos estudos.

Várias publicações têm relatado suas conclusões no que se refere à correlação entre as variáveis analisadas no presente estudo e sobrevida ao primeiro ano pós IAM<sup>47,73,139,168,171,180,182,184,188,189,190,199</sup>. Saliente-se que a esmagadora maioria destes trabalhos, incluem nas comparações os resultados obtidos durante a fase hospitalar, onde se conseguem as diferenças mais importantes, sendo que, freqüentemente, após esta fase inicial, têm-se apenas a manutenção do resultado, assim como acontecia com a comparação fibrinolítico versus controle. Por exemplo, ao analisar-se a patência da coronária relacionada ao IAM ("TIMI" 2-3 versus 0-1), encontrou-se, em artigo de revisão<sup>188</sup>, as seguintes mortalidades para um ano de seguimento, excluindo-se óbitos hospitalares: "TIMI-1" 3,8% versus 5,4%; "TAMI-1" 3% versus 0% (nenhum óbito no grupo ocluído); Duke SK/PTCA 2% versus 2%.

No presente trabalho, em análise descritiva (tabelas VI e VII), pac. com ausência de IAM prévio, tratamento invasivo (angioplastia ou cirurgia), fração de ejeção >50%, localização inferior do IAM e ausência de reinfarto, tiveram

sobrevidas significativamente maiores em relação àqueles que não apresentavam tais características.

**b - Longo prazo (até o sexto ano de seguimento):** têm sido relatados maiores índices de sobrevida para pac. tratados com fibrinolíticos versus controles, para diversos prazos de seguimento acima de um ano; porém, a exemplo do que ocorria em tempos mais curtos, também aqui o que se nota é um ganho inicial importante a favor do grupo tratado, e a longo prazo apenas a manutenção dos resultados iniciais, sem ganhos adicionais importantes, e freqüentemente com maior incidência de reinfarto nos pac. submetidos a fibrinolítico<sup>42,44,48</sup>.

Em relação à correlação entre as diversas variáveis e sobrevida, em diferentes prazos de acompanhamento acima de um ano, vários trabalhos trataram do assunto, sendo perviabilidade da coronária relacionada ao IAM e função sistólica do VE aquelas mais estudadas<sup>42,69,77,139,183,168,185,195,199-205</sup>.

Levando-se em conta apenas as publicações em que foi possível excluir-se óbito precoce, e que apresentavam pelo menos dois anos de seguimento, encontrou-se que a fração de ejeção correlacionou-se significativamente com sobrevida em todas elas, tanto para pac. tratados com fibrinolíticos, quanto mantidos em tratamento convencional, e com seguimento de até 10 anos<sup>42,77,199,201-204</sup>. Outras variáveis correlacionadas com sobrevida/mortalidade nos mesmos trabalhos foram: doença multi-arterial coronária, IAM prévio, obstrução proximal de artéria coronária descendente anterior, grau de obstrução da coronária relacionada ao IAM (levou-se em consideração > ou < que 90%), idade, patência coronária (significativo apenas no primeiro ano de seguimento), volumes sistólico e diastólico finais, hábito de fumar, uso de betabloqueadores. Algumas destas variáveis mostraram-se significativas em alguns trabalhos e sem valor em outros. Entre aquelas que não apresentaram

correlação em nenhum deles, saliente-se a localização do IAM, em que existe relato de acompanhamento para até 15 anos<sup>200,202</sup>, e sexo<sup>201</sup>.

Importante salientar que o estudo holandês<sup>42</sup>, com acompanhamento para até cinco anos, relata não existir diferenças a longo prazo em pac. tratados ou não com fibrinolítico, quando se compara os mesmos, de acordo com alguma das variáveis. Por exemplo, a curva de sobrevida de pac. com fração de ejeção semelhantes, alocados para grupo tratado ou controle, são superponíveis a longo prazo.

No presente trabalho, em análise descritiva (tabelas VIII e IX), ausência de IAM prévio, tratamento invasivo (cirurgia ou angioplastia), idade  $\leq 65$  anos e fração de ejeção  $> 50\%$  correlacionaram-se significativamente com sobrevida para ao sexto ano de seguimento.

### **C - COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO CIRÚRGICO E CLÍNICO**

Se forem analisadas publicações em que pac. infartados são submetidos a fibrinolíticos e cinecoronariografia de rotina, tem-se que um percentual entre 21 e 68,4% são encaminhados à cirurgia de revascularização miocárdica na seqüência do tratamento<sup>136,137,140,206-214</sup>. O menor índice, de 21%, foi obtido pelo grupo do "TAMI"<sup>211</sup> que, como é sabido, é altamente agressivo em termos de angioplastia. Por outro lado, 68,4% foi referido por Richardson e col.<sup>208</sup> em um grupo de apenas 19 pac. tratados ainda com EQ intracoronária. Levando-se em conta somente estatísticas com pelo menos 100 pac. submetidos a fibrinolítico, este percentual cai para 53,8%, de um total de 355 pac.<sup>212</sup>, sendo que na maior casuística, com 891 pac. tratados<sup>140</sup>, 47,7% foram submetidos à cirurgia na fase hospitalar. No presente estudo, 128 foram operados nesta fase (38,5%) e 147 (44,3%) permaneceram em tratamento clínico (figura 1).

Alguns dados importantes, referentes à população de pac. enviados à

cirurgia após tratamento fibrinolítico: a) idade média entre 52 e 59,7 anos<sup>139,140,209,211,212</sup>, sendo de  $56,3 \pm 9$  anos para os pac. aqui analisados (tabela X); b) tempo médio entre o fibrinolítico e a cirurgia entre três e 16 dias<sup>136,140,207,211-213</sup>, sendo a média de 16 dias obtida ao incluírem-se pac. operados até 90 dias pós-IAM<sup>207</sup>. Se se excluir este estudo, a média máxima cai para 9,3 dias, relatada pelo grupo do "TAMI", exceto cirurgia de emergência<sup>211</sup>. No presente trabalho, registrou-se  $7 \pm 3,9$  dias (tabela X); c) média de artérias revascularizadas entre 2,6 e 3,4<sup>139,140,207,212</sup>, situando-se em 2,64 no presente material (tabela XII); d) prevalência de doença multi-arterial coronária entre 67 e 88%<sup>139,140,207,209</sup>, situando-se em 76,8% na população aqui analisada (figura 35); e) sobrevida hospitalar entre 88,9% e 100%<sup>136,137,139,140,207,209,211-216</sup>, sendo que as maiores séries, com 425 e 303 pac.<sup>140,209</sup>, demonstraram respectivamente 95,3% e 93%. As menores sobrevidas, de 89% e 88,9%<sup>215,216</sup>, ocorreram às custas de pac. operados muito precocemente após o fibrinolítico, o que levou o nosso grupo a, sempre que possível, esperar pelo menos 48 h entre a infusão de EQ e o procedimento. O percentual de sobreviventes nesta fase, no presente estudo, foi de 95,3% (figura 2).

São poucas as referências quanto à evolução destes pac. a longo prazo: em seguimento entre dois e 18 meses, é referido apenas um óbito entre 51 pac.<sup>207</sup>; mortalidade de 2,5% foi referida em 82 pac. para um ano de acompanhamento<sup>211</sup>; em seguimento mediano de 1092 dias, obteve-se mortalidade de 7,2% em 303 pac.<sup>209</sup>. Nestes trabalhos, foram excluídos óbitos hospitalares e o número de pac. referem-se ao total que entrou no estudo. Finalmente, duas publicações utilizaram curvas atuariais e referiram sobrevidas de 92,9% para dois anos<sup>212</sup>, e 88% para oito anos<sup>213</sup>. Ambas incluíram mortalidade hospitalar, respectivamente 4,2% e 1,4%. Na presente análise, obteve-se  $97,5 \pm 1,4\%$  para um ano e  $90,6 \pm 3,1\%$  para seis anos (figura 31).

Por outro lado, existem citações<sup>136,140</sup> de 90,6% e 76,5% de sobrevida hospitalar para pac. mantidos em tratamento clínico (89,1% no presente material).

Ao que seja do nosso conhecimento, a presente comparação entre pac. clínicos versus cirúrgicos, submetidos a fibrinolítico e acompanhados até o sexto ano de seguimento, é única. Mathey e col.<sup>139</sup> referiram 90% de sobrevida em um grupo de pac. submetidos a EQ, prévios e operados nos primeiros 14 dias de evolução, contra 81% em um grupo prévio acompanhado clinicamente, e 63% em um terceiro grupo com a artéria relacionada ao IAM ocluída. O tempo de acompanhamento foi de até quatro anos, e foram incluídos os óbitos hospitalares (3,2% nos pac. cirúrgicos); DeWood e col.<sup>217</sup> compararam, em um grupo de pac. com IAM e um máximo de 24 h de evolução, não submetidos a fibrinolítico, 200 operados versus 187 mantidos em tratamento convencional (não randomizado). Aos 10 anos de seguimento, encontrou sobrevidas de 73% versus 59% respectivamente para os dois grupos, e ao dividirem os operados naqueles precoces (primeiras 6 h de evolução) versus não precoces, encontraram 83% versus 66% respectivamente. Foram incluídas nas curvas as mortalidades hospitalares, de 11,5%, 10,3% e 2% respectivamente para os grupos clínico, cirúrgico não precoce, e cirúrgico precoce, com uma mortalidade global para o grupo invasivo de 5,8%.

Como se nota na tabela X e figuras 33,34 e 35 deste trabalho, os pac. cirúrgicos eram semelhantes aos clínicos no que se refere às suas características clínicas e função sistólica de VE avaliada através da fração de ejeção global, porém eram de risco significativamente maior no que se refere às características anatômicas de suas coronárias, avaliadas pelo grau de lesão residual da artéria relacionada ao IAM e pela incidência de doença multi-arterial coronária. Apesar disso, a sobrevida do grupo invasivo foi muito melhor que a do clínico, com

metade da mortalidade deste a nível hospitalar (figura 2) e, a longo prazo, sobrevidas significativamente maiores para um e seis anos de seguimento (figura 31). Acreditamos que um dos motivos fundamentais para o excelente resultado obtido com a cirurgia a longo prazo, esteja na utilização intensiva da artéria torácica (mamária) interna, que, como bem demonstrado pelo grupo de Cleveland<sup>218</sup>, leva os pac. que a ela se submetem, a sobrevidas significativamente maiores em relação àqueles nos quais se utiliza apenas safena. No presente estudo, 82,8% (106/128) dos pac. receberam mamária (tabela XII).

Finalmente, saliente-se que a incidência de “crossover” encontrada foi de apenas seis pac. (4%) quando, nos três grandes estudos que analisaram aleatoriamente pac. para tratamento clínico versus cirúrgico (“Veteran Administration, European e CASS”), esta incidência para cinco anos de seguimento foi de 25%, chegando próximo a 50% aos 10 anos<sup>219</sup>. Além do mais, desses seis pac., em apenas dois havia sido indicado tratamento clínico, sendo que um havia recusado cirurgia e nos outros dois houve dúvida quanto à melhor conduta nos primeiros 30 dias de IAM. Isto sugere boa seleção de pac. neste material, ainda mais se se lembrar que, ao contrário dos trabalhos anteriormente referidos, que incluíram pac. coronariopatas crônicos, os deste estudo eram agudos, sabidamente de maior risco.

## CONCLUSÕES

## **VI - CONCLUSÕES**

### **A - CORRELAÇÃO COM SOBREVIDA**

Dependendo da fase em que os dados são analisados, diferentes variáveis deixam de, ou passam a, apresentar correlação estatisticamente significativa com sobrevida:

- 1- Fração de ejeção  $>50\%$  foi a única variável que, em qualquer fase, e por qualquer tipo de análise estatística, correlacionou-se significativamente com sobrevida. Ausência de IAM prévio só não apresentou correlação significativa à análise de regressão múltipla, a nível hospitalar.
- 2- Variáveis que se correlacionaram com sobrevida em duas das fases avaliadas: tratamento invasivo (cirurgia/angioplastia) e ausência de reinfarto.
- 3- Variáveis que se correlacionaram com sobrevida em apenas uma das fases avaliadas: ausências de hipotensão e doença multi-arterial coronária, localização inferior do IAM, pico de CK-MB  $\leq 100$  UI/l, e idade  $\leq 65$  anos.
- 4- Variáveis que não se correlacionaram com sobrevida em nenhuma fase: sexo masculino, obstrução residual  $< 70\%$  e patência da artéria relacionada ao IAM, tempo entre início da dor e início da infusão do fibrinolítico  $\leq 3$  h.

## **B - COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO CIRÚRGICO E CLÍNICO**

O fato de não se haver sorteado os pac., não permite concluir pela superioridade do tratamento cirúrgico em relação ao clínico. Entretanto, demonstra-se que a revascularização miocárdica indicada tendo como base, fundamentalmente, critérios anatômicos, leva a altos níveis de sobrevida, significativamente maiores, a médio e longo prazos, em relação àqueles obtidos em pac. mantidos em tratamento clínico, com baixa incidência de “crossover”.

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

## VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MULLER, J.E. Diagnosis of myocardial infarction: historical notes from the Soviet Union and the United States. **Am. J. Cardiol.**, v.40, p.269-71, 1977.
2. HERRICK J.B. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. **JAMA**, v.59, p.2015-20, 1912.
3. FYE, W.B. Acute myocardial infarction: a historical summary. In: GERSH, B.J., RAHIMTOOLA S.H., eds. - **Acute myocardial infarction**. New York, Elsevier, 1991. p.3-13.
4. TESHIMA J.Y., HART, L.L. Heparin in unstable angina. **DICP**, v.24, p.385-6, 1990.
5. FYE, W.B. Coronary arteriography: it took a long time! **Circulation**, v.70, p.781-7, 1984.
6. SONES, F.M., Jr., SHIREY, E.K. Cine coronary arteriography. **Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.**, v.31, p.735-8, 1962.
7. MILLER, R.D.; BURCHELL, H.B.; EDWARDS, J.E. Myocardial infarction with and without acute coronary occlusion. **Arch. Intern. Med.**, v.88, p.597-604, 1951.
8. EHRLICH, J.C., SHINOHARA Y. Low incidence of coronary thrombosis in myocardial infarction: a restudy by serial block techniques. **Arch. Pathol.**, v.78, p.432-45, 1964.
9. ROBERTS, W., BUJA L.M. The frequency and significance of coronary artery thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsied cases using serial sections. **Am. J. Med.**, v.52, p.425-43, 1972.

10. ROBERTS, W.C. Coronary arteries in fatal acute myocardial infarction. **Circulation**, v.45, p.215-30, 1972.
11. HOLMES, D.R., Jr.; HARTZLER, G.O.; SMITH, H.C.; FUSTER, V. Coronary artery thrombosis in patients with unstable angina. **Br. Heart J.**, v.45, p.411-6, 1981.
12. ZACK, P.M.; ISCHINGER, T.; AKER, U.T.; DINCER, B.; KENNEDY, H.L. The occurrence of angiographically detected intracoronary thrombus in patients with unstable angina pectoris. **Am. Heart J.**, v.108, p.1408-12, 1984.
13. AMBROSE, J.A.; WINTERS, S.L.; STERN, A.; ENG, A.; TEICHHOLZ, L.E.; GORLIN, R.; FUSTER, V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.5, p.609-16, 1985.
14. SHERMAN, C.T.; LITVACK, F.; GRUNDFEST, W.; LEE, M.; HICKEY, A.; CHAUX, A.; KASS, R.; BLANCHE, C.; MATLOFF, J.; MORGENSTERN, L.; GANZ, W.; SWAN, H.J.C.; FORRESTER, J. Coronary angiography in patients with angina pectoris. **N. Engl. J. Med.**, v.315, p.913-9, 1986.
15. FALK, E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. **Circulation**, v.71, p.699-708, 1985.
16. DAVIES, M.J.; THOMAS, A.C. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death and crescendo angina. **Br. Heart J.**, v.53, p.363-73, 1985.
17. FITZGERALD, D.J.; ROY, L.; CATELLA, F.; FITZGERALD, G.A. Platelet activation in unstable coronary disease. **N. Engl. J. Med.**, v.315, p.983-9, 1986.
18. THÉROUX, P.; LATOUR, J.G.; LÉGER-GAUTHIER, C.; DE LARA, J. Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina pectoris. **Circulation**, v.75, p.156-62, 1987.
19. KRUSKAL, J.B.; COMMERTFORD, P.J.; FRANKS, J.J.; KIRSCH, R.E. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. **N. Engl. J. Med.**, v.317, p.1361-5, 1987.

20. FUSTER, V.; BADIMON, L.; COHEN, M.; AMBROSE, J.A.; BADIMON, J.J.; CHESEBRO, J. Insights into the pathogeneses of acute ischemic syndromes. **Circulation**, v.77, p.1213-20, 1988.
21. 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.**, v.303, p.897-902, 1980.
22. AMBROSE, J.A.; WINTERS, S.L.; ARORA, R.R.; HAFT, J.I.; GOLDSTEIN J.; RENTROP, K.P.; GORLIN, R.; FUSTER, V. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogeneses of unstable angina and myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.6, p.1233-8, 1985.
23. AMBROSE, J.A.; HJEMDAHL-MONSEN, C.E.; BORRICO, S.; GORLIN, R.; FUSTER, V. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.61, p.244-7, 1988.
24. TILLET, W.S., GARNER, R.L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. **J. Exp. Med.**, v.58, p.485-502, 1933.
25. 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. p.7-14.
26. SHERRY, S. The fibrinolytic activity of streptokinase activated human plasmin. **J. Clin. Invest.**, v.33, p.1054-63, 1954.
27. FLETCHER, A.P.; SHERRY, S.; ALKJAERSIG, N.; SMYRNIOTIS, 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.**, v.38, p.1111-9, 1959.
28. EUROPEAN COOPERATIVE STUDY GROUP FOR STREPTOKINASE TREATMENT IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. Streptokinase in acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.301, p.797-802, 1979.
29. ANDERSON, J.L. Streptokinase and acylated streptokinase: biochemical properties and clinical effects. In: TOPOL, E.J., ed. - **Acute coronary intervention**. New York, Alan R. Liss, 1988. p.3-23.

30. YUSUF, S.; COLLINS, R.; PETO, R.; FURBERG, C.; STAMPFER, M.J.; GOLDHABER, S.Z.; HENNEKENS, C.H. 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.**, v.6, p.556-85, 1985.
31. RENTROP, K.P.; BLANKE, H.; KARSCH, K.R.; WIEGAND, V.; KOSTERING, H.; OSTER, H.; LEITZ, K. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. **Clin. Cardiol.**, v.2, p.354-63, 1979.
32. TOPOL, E.J. Avanços na terapia trombolítica do infarto agudo do miocárdio. **Rev. Bras. Clín. Terap.**, v.17, p.193-201, 1988.
33. REIMER, K.A.; LOWE, J.E.; RASMUSSEN M.M.; JENNINGS R.B. The wavefront phenomenon of ischemic cell death: 1. myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. **Circulation**, v.56, p.786-94, 1977.
34. SCHRÖDER, R.; BIAMINO, G.; LEITNER, E.R.; LINDERER, T.; BRÜGGEMAN, T.; HEITZ, J.; VÖHRINGER, H.F.; WEGSCHEIDER, K. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. **Circulation**, v.67, p.536-48, 1983.
35. HLATKY, M.A.; COTUGNO, H.; O'CONNOR, C.; MARK, D.B.; PRYOR, D.B.; CALIFF, R.M. Adoption of thrombolytic therapy in the management of acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.61, p.510-4, 1988.
36. NICOLAU, J.C. Uso de drogas trombolíticas no Brasil (1982-1988). **Arq. Bras. Cardiol.**, v.53, p.81-3, 1989.
37. VERSTRAETE, M. Systemic versus intracoronary thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. **Acta Cardiol.**, v.40, p.263-7, 1985.
38. PORTER, J.; FITZGERALD, P. **Thrombolysis Bulletin**. London, Current Medical Literature, 1987. p.1
39. NORRIS, R.M., WHITE, H.D. Therapeutic trials in coronary thrombosis should measure left ventricular function as primary end-point of treatment. **Lancet**, v.1, p.104-6, 1988.

40. KENNEDY J.W.; RITCHIE J.L.; DAVIS K.B.; FRITZ J.K. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.309, p.1477-82, 1983.
41. SIMOONS M.L.; SERRUYS, P.W.; van den BRAND, M.; RES, J.; VERHEUGT, F.W.A.; KRAUSS, X.H.; REMME, W.J.; BÄR, F.; de ZWAAN, C.; van der LAARSE, A.; VERMEER, F.; LUBSEN, J. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.7, p.717-28, 1986.
42. SIMMONS M.L.; VOS, J.; TIJSSEN, J.G.P.; VERMEER, F.; VERHEUGT, F.W.A.; KRAUSS, X.H.; CATS, V.M. Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5-year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.14, p.1609-15, 1989.
43. ISAM STUDY GROUP. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. **New Engl. J. Med.**, v.314, p.1465-71, 1986.
44. SCHRÖDER, R.; NEUHAUS, K.L.; LEIZOROVICZ, A.; LINDERER, T.; TEBBE, U. A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.9, p.197-203, 1987.
45. KENNEDY J.W.; MARTIN, G.V.; DAVIS, K.B.; MAYNARD, C.; STADIUS, M.; SHEEHAN, F.H.; RITCHIE, J.L. The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. **Circulation**, v.77, p.345-52, 1988.
46. GISSI (GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA STREPTOCHINASI NELL'INFARTO MIOCARDICO). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. **Lancet**, v.I, p.397-401, 1986.
47. GISSI (GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA STREPTOCHINASI NELL'INFARTO MIOCARDICO). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. **Lancet**, v.II, p.871-4, 1987.

48. 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**, v.1, p.349-60, 1988.
49. 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**, v.72, p.1321-6, 1985.
50. LEW, A.S.; LARAMEE, P.; PREDIMAN, K.S.; 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.**, v.5, p.421, 1985. Supplement. [Resumo]
51. GOTTLICH, C.M.; COOPER, B.; SCHUMACHER, J.R.; HILLIS, L.D. Do different doses of intravenous streptokinase alter the frequency of coronary reperfusion in acute myocardial infarction? **Am. J. Cardiol.**, v.62, p.843-6, 1988.
52. SIX, A.J.; LOUWERENBURG, H.W.; BRAAMS, R.; MECHELSE, K.; MOSTERD, W.L.; BREDERO, C.; DUNSELMAN, P.H.J.M.; van HEMEL, N.M. A double-blind randomized multicenter dose-ranging trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.65, p.119-23, 1990.
53. SELDINGER, S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. **Acta Radiol.**, v.39, p.368-76, 1953.
54. COMITÊ DE REPERFUSÃO MIOCÁRDICA DA SOCESP. Infarto agudo do miocárdio. Parte III: Cirurgia. **Atualização Cardiológica**, p.10-2, set./out. 1990.
55. TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) STUDY GROUP. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. **N. Engl. J. Med.**, v.312, p.932-6, 1985.
56. WILKINSON, L. Statistics. In: WILKINSON, L., ed. - **Systat: the system for statistics**. Evanston, Systat Inc., 1986. Cap. 9. p.1-13.
57. WILKINSON, L. Multivariate general linear hypothesis. In: WILKINSON,

L., ed. - **Systat: the system for statistics**. Evanston, Systat Inc., 1986.  
Cap.13. p.1-12.

58. GLANTZ, S.A. **Primer of biostatistics**. 2<sup>a</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 1987.
59. KAPLAN, E.L., MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J. Am. Stat. Assoc.**, v.53, p.457-81, 1958.
60. CUTLER, S.J., EDERER, F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. **J. Chronic. Dis.**, v.8, p.699-712, 1958.
61. ANDERSON, R.P.; BONCHEK, L.I.; GRUNKEMEIER, G.L.; LAMBERT, L.E.; STARR, A. The analysis and presentation of surgical results by actuarial methods. **J. Surg. Res.**, v.16, p.224-30, 1974.
62. 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**, v.336, p.65-71, 1990.
63. THE INTERNATIONAL STUDY GROUP. In-Hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. **Lancet**, v.336, p.71-5, 1990.
64. ISIS-3 (THIRD INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL). Preliminary results. Anais do Simpósio ISIS-3, Atlanta, 1991. p.1-32.
65. YUSUF, S.; SLEIGHT, P.; HELD, P.; McMAHON, S. Routine medical management of acute myocardial infarction: lessons from overviews of recent randomised controlled trials. **Circulation**, v.82, p.117-34, 1990. Supplement II. [Resumo]
66. SLEIGHT, P. Survival following thrombolytic therapy. **Eur. Heart J.**, v.11, p.1-4, 1990. Supplement F.
67. RUMMEL, R.; RUTSCH, W.; SCHMUTZLER, H. Left ventricular hyperkinesis in acute myocardial infarction and at control angiography after 1 month. **Eur. Heart J.**, v.11, p.740-8, 1990.

68. SCHMIDT, W.G.; SHEEHAN, F.H.; von ESSEN, R.; UEBIS, R.; EFFERT, S. Evolution of left ventricular function after intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.63, p.497-502, 1989.
69. SHEEHAN, F.H.; DOERR, R.; SCHMIDT, W.G.; BOLSON, E.L.; UEBIS, R.; von ESSEN, R.; EFFERT, S.; DODGE, H.T. Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an important determinant of survival. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.12, p.289-300, 1988.
70. STADIUS, M.L.; DAVIS, K.; MAYNARD, C.; RITCHIE, J.L.; KENNEDY, J.W. Risk stratification for 1 year survival based on characteristics identified in the early hours of acute myocardial infarction. **Circulation**, v.74, p.703-11, 1986.
71. LEE, K.L.; SIGMON, K.; GEORGE, B.S.; CANDELA, R.J.; KEREIAKES, D.J.; ABOTTSMITH, C.W.; BOSWICK, J.M.; WALL, T.C.; O'NEILL, W.W. Early and complete reperfusion - a key predictor of survival after thrombolytic therapy: TAMI Study Group. **Circulation**, v.78, p.501, 1988. Supplement. [Resumo]
72. SHAH, P.K.; PICHLER, M.; BERMAN, D.S.; SINGH, B.N.; SWAN, H.J.C. Left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography in early stages of first transmural myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.45, p.542-6, 1980.
73. THE MULTICENTER POSTINFARCTION RESEARCH GROUP. Risk stratification and survival after myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.309, p.331-6, 1983.
74. BORER, J.S.; ROSING, D.R.; MILLER, R.H.; STARK, R.M.; KENT, K.M.; BACHARACH, S.L.; GREEN, M.V.; LAKE, C.R.; COHEN, H.; HOLMES, D.; DONOHUE, D.; BAKER, W.; EPSTEIN, S.E. Natural history of left ventricular function during 1 year after acute myocardial infarction: comparison with clinical, electrocardiographic and biochemical determinations. **Am. J. Cardiol.**, v.46, p.1-12, 1980.
75. SHEEHAN, F.H.; THERY, C.; DURAND, P.; BERTRAND, M.E.; BOLSON, E.L. Early beneficial effect of streptokinase on left ventricular function in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.67, p.555-8, 1991.

76. BOURDILLON, P.D.V.; BRODERICK, T.M.; WILLIAMS, E.S.; DAVIS, C.; DILLON, J.C.; ARMSTRONG, W.F.; FINEBERG, N.; RYAN, T.; FEIGENBAUM, H. Early recovery of regional left ventricular function after reperfusion in acute myocardial infarction assessed by serial two-dimensional echocardiography. **Am. J. Cardiol.**, v.63, p.641-6, 1989.
77. WHITE, H.D.; NORRIS, R.M.; BROWN, M.A.; BRANDT, P.W.T.; WHITLOCK, R.M.; WILD, C.J. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. **Circulation**, v.76, p.44-51, 1987.
78. GADSBOLL, N.; HOILUND-CARLSEN, P.F.; BADSBERG, J.H.; MARVING, J.; LONBORG-JENSEN, H.; JENSEN, B.H. Left ventricular volumes in the recovery phase after myocardial infarction: relation to infarct location, left ventricular function and one-year cardiac mortality. **Eur. Heart J.**, v.11, p.791-99, 1990.
79. BASSAND, J.P.; FAIVRE, R.; BECQUE, O.; HABERT, C.; SCHUFFENECKER, M.; PETITEAU, P.Y.; CARDOT, J.C.; VERDENET, J.; LaROZE, M.; MAURAT, J.P. Effects of early high-dose streptokinase intravenously on left ventricular function in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.60, p.435-9, 1987.
80. RAIZNER, A.E.; TORTOLEDO, F.A.; VERANI, M.S.; VAN REET, R.E.; YOUNG, J.B.; RICKMAN, F.D.; CASHION, R.; SAMUELS, D.A.; PRATT, 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.**, v.55, p.301-8, 1985.
81. CHARUZI, Y.; BEEDER, C.; MARSHALL, L.A.; SASAKI, H.; PACK, N.B.; GEFT, I.; GANZ, W. Improvement in regional and global left ventricular function after intracoronary thrombolysis: assessment with two-dimensional echocardiography. **Am. J. Cardiol.**, v.53, p.662-65, 1984.
82. SMALLING, R.W.; FUENTES, F.; MATTHEWS, M.W.; FREUND, G.C.; HICKS, C.H.; REDUTO, L.A.; WALKER, W.E.; STERLING, R.P.; GOULD, K.L. Sustained improvement in left ventricular function and mortality by intracoronary streptokinase administration during evolving myocardial infarction. **Circulation**, v.68, p.131-8, 1983.

83. LAVIE, C.J.; O'KEEFE, J.H.; CHESEBRO, J.H.; CLEMENTS, I.P.; GIBBONS, R.J. Prevention of late ventricular dilatation after acute myocardial infarction by successful thrombolytic reperfusion. **Am. J. Cardiol.**, v.66, p.31-6, 1990.
84. RENTROP, K.P.; FEIT, F.; SHERMAN, W.; STECY, P.; HOSAT, S.; COHEN, M.; REY, M.; AMBROSE, J.; NACHAMIE, M.; SCHWARTZ, W.; COLE, W.; PERDONCIN, R.; THORNTON, J.C. Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: primary end point findings of the second Mount Sinai-New York University reperfusion trial. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.14, p.58-64, 1989.
85. HABIB, G.B.; HEIBIG, J.; FORMAN, S.A.; BROWN, B.G.; ROBERTS, R.; TERRIN, M.L.; BOLLI, R. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans: results of phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: TIMI Investigators. **Circulation**, v.83, p.739-46, 1991.
86. LITTLE, T.; CRENSHAW, M.; LIBERMAN, H.A.; BATTEY, L.L.; WARNER, R.; CHURCHWELL, A.L.; EISNER, R.L.; MORRIS, D.C.; PATTERSON, R.E. Effects of time required for reperfusion (thrombolysis or angioplasty, or both) and location of acute myocardial infarction on left ventricular functional reserve capacity several months later. **Am. J. Cardiol.**, v.67, p.797-805, 1991.
87. SATO, H.; YAMAGATA, T.; SUEDA, T.; NUNOBIKI, T.; TATEISHI, H.; SASAKI, K. Effects of intracoronary thrombolysis therapy on left ventricular function after acute myocardial infarction. **Jpn. Circ. J.**, v.49, p.616-26, 1985.
88. VILLARI, B.; PISCIONE, F.; BONADUCE, D.; GOLINO, P.; LANZILLO, T.; CONDORELLI, M.; CHIARIELLO, M. Usefulness of late coronary thrombolysis (recombinant tissue-type plasminogen activator) in preserving left ventricular function in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.66, p.1281-6, 1990.
89. BARBASH, G.; ROTH, A.; HOD, H.; MILLER, H.I.; MODAN, M.; RATH, S.; ZAHAV, Y.H.; SHACHAR, A.; BASAN, S.; BATTLER, A.; RABINOWITZ, B.; KAPLINSKY, E.; SELIGSOHN, U.; LANIADO, S. Improved survival but not left ventricular function with early and prehospital treatment with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.66, p.261-6, 1990.

90. NICOLAU, J.C.; GARZON, S.A.C.; JACOB, J.L.B.; MACHADO, N.C.S.; MARQUES, L.A.F.; GRECO, O.T.; CASTILHO, C. Jr.; BRAILE, D.M.; LORGA, A.M. Clinical/laboratorial signs of reperfusion and coronary patency in relation to left ventricular function and time of thrombolysis in myocardial infarction. **Eur. Heart J.**, v.10, p.274, 1989. Supplement. [Resumo]
91. NICOLAU, J.C.; GARZON, S.A.C.; JACOB, J.L.B.; LORGA, A.M.; MACHADO, N.C.S.; NOGUEIRA, P.R.; GRECO, O.T.; BRAILE, D.M. Analysis of 154 patients with first myocardial infarction submitted to thrombolytic therapy. **Philippine J. Cardiol.**, v.19, p.37, 1990. Supplement. [Resumo]
92. SCHREIBER, T.L.; MILLER, D.H.; SILVASI, D.A.; MOSES, J.W.; BORER, J.S. Randomized double-blind trial of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.58, p.47-52, 1986.
93. SERRUYS, P.W.; SIMOONS, M.L.; SURYAPRANATA, H.; VERMEER, F.; WIJNS, W.; van den BRAND, M.; BÄR, F.; ZWAAN, C.; KRAUSS, H.; REMME, W.J.; RES, J.; VERHEUGT, F.W.A.; van DOMBURG, R.; LUBSEN, J.; HUGENHOLTZ, P.G. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.7, p.729-42, 1986.
94. WHITE, H.D.; NORRIS, R.M.; BROWN, M.A.; TAKAYAMA, M.; MASLOWSKI, A.; BASS, N.M.; ORMISTON, J.A.; WHITLOCK, T. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.317, p.850-5, 1987.
95. van der LAARSE, A.; KERKHOF, P.L.M.; VERMEER, F.; SERRUYS, P.W.; HERMENS, W.T.; VERHEUGT, F.W.A.; BÄR, F.W.; KRAUSS, X.H.; van der WALL, E.E.; SIMOONS, M.L. Relation between infarct size and left ventricular performance assessed in patients with first acute myocardial infarction randomized to intracoronary thrombolytic therapy or to conventional treatment. **Am. J. Cardiol.**, v.61, p.1-7, 1988.
96. O'ROURKE, M.; BARON, D.; KEOGH, A.; KELLY, R.; NELSON, G.; BARNES, C.; RAFTOS, J.; GRAHAM, K.; HILLMAN, K.; NEWMAN, H.; HEALEY, J.; WOOLRIDGE, J.; RIVERS, J.; WHITE, H.; WHITLOCK, R.; NORRIS, R. Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. **Circulation**, v.77, p.1311-5, 1988.

97. ARMSTRONG, P.W.; BAIGRIE, R.S.; DALY, P.A.; HAQ, A.; GENT, M.; ROBERTS, R.S.; FREEMAN, M.R.; BURNS, R.; LIU, P.; MORGAN, C.D. Tissue plasminogen activator: Toronto (TPAT) placebo-controlled randomized trial in acute myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.13, p.1469-76, 1989.
98. WHITE, H.D.; RIVERS, J.T.; MASLOWSKI, A.H.; ORMISTON, J.A.; TAKAYAMA, M.; HART, H.; SHARPE, D.N.; WHITLOCK, R.M.L.; NORRIS, R.M. Effect of intravenous streptokinase as compared with that of tissue plasminogen activator on left ventricular function after first myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.320, p.817-21, 1989.
99. WACHERS, F.J.T.; TERRIN, M.L.; KAYDEN, D.S.; KNATTERUD, G.; FORMAN, S.; BRAUNWALD, E.; ZARET, B.L. Quantitative radionuclide assessment of regional ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: TIMI Investigators. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.13, p.998-1005, 1989.
100. van de WERF, F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. **Lancet**, v.I, p.1367-9, 1989.
101. CALIFF, R.M.; TOPOL, E.J. GERSH, B.J. From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.14, p.1382-8, 1989.
102. WHITE, H.D. Relation of thrombolysis during acute myocardial infarction to left ventricular function and mortality. **Am. J. Cardiol.**, v.66, p.92-5, 1990.
103. MARTIN, G. & KENNEDY, J.W. Thrombolytic therapy in the management of acute myocardial infarction, part 1: effects on coronary reperfusion and left ventricular function. **Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.**, v.59, p.7-12, 1990.
104. BRAUNWALD, E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded? **Circulation**, v.79, p.441-4, 1989.
105. 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.**, v.55, p.871-7, 1985.

106. HILLIS, L.D.; FORMAN, S.; BRAUNWALD, E. Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: TIMI Phase II Co-Investigators. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.16, p.313-5, 1990.
107. NICOLAU, J.C.; LORGA, A.M.; BELLINI, A.J.; GARZON, S.A.C.; JACOB, J.L.B.; GRECO, O.T.; MACHADO, N.C.S.; MASSARI, C.N.; RIBEIRO, R.A.; ARDITO, R.V.; BRAILE, D.M. Estreptoquinase intravenosa no infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.50, p.87-91, 1988.
108. LEWIS, B.S.; GANZ, W.; LARAMEE, P.; CERCEK, B.; HOD, H.; SHAH, P.K.; LEW, A.S. Usefulness of a rapid initial increase in plasma creatine kinase activity as a marker of reperfusion during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.62, p.20-4, 1988.
109. WEI, J.Y.; MARKIS, J.E.; MALAGOLD, M.; GROSSMAN, W. Time course of serum cardiac enzymes after intracoronary thrombolytic therapy: creatine kinase, creatine kinase MB isoenzyme, lactate dehydrogenase, and serum glutamic-oxaloacetic transaminase. **Arch. Intern. Med.**, v.145, p.1596-1600, 1985.
110. ONG, L.; COROMILAS, J.; ZIMMERMAN, J.M.; GREEN, S.; PADMANABHAN, V.; REISER, P.; BIGGER, J.T. Jr.; MORRISON, J. A physiologically based model of creatine kinase-MB release in reperfusion of acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.64, p.11-5, 1989.
111. NICOLAU, J.C.; LORGA, A.M.; GARZON, S.A.C.; BALTHAZAR, J.L.B.; MACHADO, N.C.S.; BELLINI, A.J.; GRECO, O.T.; MARQUES, L.A.F.; BRAILE, D.M. Clinical and laboratory signs of reperfusion: are they reliable? **Intern. J. Cardiol.**, v.25, p.313-20, 1989.
112. de ZWAAN, C.; WILLEMS, G.M.; VERMEER, F.; RES, J.; VERHEUGT, F.W.A.; van der LAARSE, A.; SIMOONS, M.L.; LUBSEN, J.; HERMENS, W.T. Enzyme tests in the evaluation of thrombolysis in acute myocardial infarction. **Br. Heart J.**, v.59, p.175-83, 1988.
113. TAMAKI, S.; MURAKAMI, T.; KADOTA, K.; KAMBARA, H.; YUI, Y.; NAKAJIMA, H.; SUZUKI, Y.; NOHARA, R.; TAKATSU, Y.; KAWAI, C.; TAMAKI, N.; MUKAI, T.; TORIZUKA, K. Effects of coronary artery reperfusion on relation between creatine kinase-MB release and infarct size estimated by myocardial emission tomography with thallium-201 in man. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.2, p.1031-8, 1983.

114. ROBERTS, R. Enzymatic estimation of infarct size: thrombolysis induced its demise: will it now rekindle its renaissance? **Circulation**, v.81, p.707-10, 1990.
115. RYAN, W.; KARLINER, J.S.; GILPIN, E.A.; COVELL, J.W.; DELUCA, M.; ROSS, J. Jr. The creatine kinase curve area and peak creatine kinase after acute myocardial infarction: usefulness and limitations. **Am. Heart J.**, v.101, p.162-8, 1981.
116. VATNER, S.F.; BALG, H.; MANDERS, W.T.; MAROKO, P.R. Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. **J. Clin. Invest.**, v.61, p.1048-67, 1978.
117. SCHWARZ, F.; SCHULER, G.; KATUS, H.; MEHMEL, H.C.; von OLSHAUSEN, K.; HOFMANN, M.; HERRMANN, H.J.; KÜBLER, W. Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: correlations among serum enzyme, scintigraphic and hemodynamic findings. **Am. J. Cardiol.**, v.50, p.32-8, 1982.
118. WILCOX, R.G.; OLSSON, C.G.; SKENE, A.M.; von der LIPPE, G.; JENSEN, G.; HAMPTON, J.R. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). **Lancet**, v.II, p.525-30, 1988.
119. SIMOONS, M.L.; VAD BRAND, M.; de ZWAAN, C.; VERHEUGT, F.W.A.; REMME, W.J.; SERRUYS, P.W.; BÄR, F.; RES, J.; KRAUSS, X.H.; VERMEER, F.; LUBSEN, J. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. **Lancet**, v.II, p.578-81, 1985.
120. CHESEBRO, J.H.; KNATTERUD, G.; ROBERTS, R.; BORER, J.; COHEN, L.S.; DALEN, J.; DODGE, H.T.; FRANCIS, C.K.; HILLIS, D.; LUDBROOK, P.; MARKIS, J.E.; MUELLER, H.; PASSAMANI, E.R.; POWERS, E.R.; RAO, A.K.; ROBERTSON, T.; ROSS, A.; RYAN, T.J.; SOBEL, B.E.; WILLERSON, J.; WILLIAMS, D.O.; ZARET, B.L.; BRAUNWALD, E. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. **Circulation**, v.76, p.142-54, 1987.

121. CHAITMAN, B.R.; THOMPSON, B.; WITTRY, M.D.; STUMP, D.; HAMILTON, W.P.; HILLIS, D.; DWYER, J.G.; SOLOMON, R.E.; KNATTERUD, G.L. The use of tissue-type plasminogen 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.**, v.14, p.1159-65, 1989.
122. GRINES, C.L.; TOPOL, E.J.; CALIFF, R.M.; STACK, R.S.; GEORGE, B.S.; KEREIAKES, D.; BOSWICK, J.M.; KLINE, E.; O'NEILL, W.W. 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**, v.80, p.245-53, 1989.
123. ABBOTTSMITH, C.W.; TOPOL, E.J.; GEORGE, B.S.; STACK, R.S.; KEREIAKES, D.J.; CANDELA, R.J.; ANDERSON, L.C.; HARRELSON-WOODLIEF, L.; CALIFF, R.M. Fate of patients with acute myocardial infarction with patency of the infarct-related vessel achieved with successful thrombolysis versus rescue angioplasty. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.16, p.770-8, 1990.
124. KULICK, D.L. & RAHIMTOOLA, S.H. Assessment of the survivors of acute myocardial infarction: the case for coronary angiography. In: GERSH B.J. & RAHIMTOOLA S.H., eds. - **Acute myocardial infarction**. New York, Elsevier, 1991. p.448-68.
125. OHMAN, E.M.; CALIFF, R.M.; TOPOL, E.J.; CANDELA, R.; ABBOTTSMITH, C.; ELLIS, S.; SIGMON, K.N.; KEREIAKES, D.; GEORGE, B.; STACK, R. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction: TAMI Study Group. **Circulation**, v.82, p.781-91, 1990.
126. HARRISON, D.G.; FERGUSON, D.W.; COLLINS, S.M.; SKORTON, D.J.; ERICKSEN, E.E.; KIOSCHOS, J.M.; MARCUS, M.L.; WHITE, C.W. Rethrombosis after reperfusion with streptokinase: Importance of geometry of residual lesions. **Circulation**, v.69, p.991-9, 1984.
127. GOLINO, P. & WILLERSON, J.T. Is thrombolysis alone the best therapy for acute myocardial infarction? Current status and emerging strategies. **Texas Heart Inst. J.**, v.18, p.50-61, 1991.

128. ROSS, A.M. The uncertain role of thrombolytic angioplasty within the treatment strategy for myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.62, p.21K-4K, 1988.
129. CHESEBRO, J.H.; BADIMON, L.; FUSTER, V. New approaches to treatment of myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.65, p.12C-9C, 1990.
130. NICOLAU, J.C.; RAMIRES, J.A.F. Agregação plaquetária, insuficiência coronária e aspirina. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.54, p.223-6, 1990.
131. THÉROUX, P.; OUIMET, H.; McCANS, J.; LATOUR, J.G.; JOLY, P.; LÉVY, G.; PELLETIER, E.; JUNEAU, M.; STASIAK, J.; deGUISE, P.; PELLETIER, G.B.; RINZLER, D.; WATERS, D.D. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. **N. Engl. J. Med.**, v.319, p.1105-11, 1988.
132. HSIA, J.; HAMILTON, W.P.; KLEIMAN, N.; ROBERTS, R.; CHAITMAN, B.R.; ROSS, A.M. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.323, p.1433-7, 1990.
133. VOGEL, J.H.K. Introduction. Coronary thrombolysis: second chance therapy - maximizing the advantage. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.8, p.1218-9, 1986.
134. ELLIS, S.G.; TOPOL, E.J.; GEORGE, B.S.; KEREIAKES, D.J.; DEBOWEY, D.; SIGMON, K.N.; PICKEL, A.; LEE, K.L.; CALIFF, R.M. Recurrent ischemia without warning: analysis of risk factors for in-hospital ischemic events following successful thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator. **Circulation**, v.80, p.1159-65, 1989.
135. TILKEMEIER, P.L.; GUINEY, T.E.; LARAIA, P.J.; BOUCHER, C.A. Prognostic value of predischage low-level exercise thallium testing after thrombolytic treatment of acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.66, p.1203-7, 1990.
136. PIMENTEL, W.A.F<sup>o</sup>; BÜCHLER, J.R.; ESTEVES, C.A.; PIEGAS, L.S.; TIMERMAN, A.; MANRIQUE, R.; MORAES, A.G.; PAULISTA, P.P.; SOUZA, L.C.B.; JATENE, A.D.; SOUSA, J.E.M.R. Trombólise intracoronária no infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.46, p.177-82, 1986.

137. SILVA, L.A.; DUPRAT, R.F<sup>o</sup>.; RIBEIRO, E.; MATSUOKA, S.; MORAES, A.; SALVADORI, R.A.; BUFFOLO, E.; PUIG, L.B.; CARNEIRO, R.; DUPRAT, R. O uso da estreptoquinase por via venosa no infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.48, p.275-9, 1987.
138. DALEN, J.E.; GORE, J.M.; BRAUNWALD, E.; BORER, J.; GOLDBERG, R.J.; PASSAMANI, E.R.; FORMAN, S.; KNATTERUD, G. Six and twelve-month follow-up of the phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: TIMI Investigators. **Am. J. Cardiol.**, v.62, p.179-85, 1988.
139. MATHEY, D.G.; SCHOFER, J.; SHEEHAN, F.H.; KREBBER, H.J.; JUSTEN, M.; RODEWALD, G.; DODGE, H.T.; BLEIFELD, W. Improved survival up to four years after early coronary thrombolysis. **Am. J. Cardiol.**, v.61, p.524-9, 1988.
140. PETROVICH, J.A.; WELLONS, H.A. Jr.; SCHNEIDER, J.A.; KAUTEN, J.R.; MIKELL, F.L.; TAYLOR, G.J. Revascularization after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of 573 patients. **Ann. Thorac. Surg.**, v.46, p.163-6, 1988.
141. McNEILL, A.J.; DICKEY, W.; CAMPBELL, N.P.S.; KHAN, M.M.; PATTERSON, G.C.; WEBB, S.W.; ADGEY, A.A.J. One-year follow-up after recombinant tissue plasminogen activator administered to patients with acute myocardial infarction. **Eur. Heart J.**, v.12, p.624-9, 1991.
142. TOPOL, E.J.; CALIFF, R.M.; GEORGE, B.S.; KEREIAKES, D.J.; ABBOTTSMITH, C.W.; CANDELA, R.J.; LEE, K.L.; PITT, B.; STACK, R.S.; O'NEILL, W.W. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: TAMI Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v.317, p.581-8, 1987.
143. SIMOONS, M.L.; BETRIU, A.; COL, J.; von ESSEN, R.; LUBSEN, J.; MICHEL, P.L.; RUTSCH, W.; SCHMIDT, W.; THERY, C.; VAHANIAN, A.; WILLEMS, G.M.; ARNOLD, A.E.R.; DE BONO, D.P.; DOUGHERTY, F.C.; LAMBERTZ, H.; MEIER, B.; RAYNAUD, P.; SANZ, G.A.; SERRUYS, P.W.; UEBIS, R.; VAN DE WERF, F.; WOOD, D.; VERSTRAETE, M. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. **Lancet**, v.1, p.197-202, 1988.

144. DE BONO, D.P. The European Cooperative Study Group Trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) and conservative therapy versus rt-PA and immediate coronary angioplasty. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.12, p.20A-3A, 1988.
145. STADIUS, M.L. After thrombolytic therapy angiography, angioplasty, or surgery? **Texas Heart Inst. J.**, v.17, p.165-72, 1990.
146. TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) STUDY GROUP. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.320, p.618-27, 1989.
147. GUERCI, A.D.; ROSS, R.S. TIMI II and the role of angioplasty in acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.320, p.663-5, 1989.
148. CHAITMAN, B.R.; THOMPSON, B.W.; KERN, M.J.; VANDORMAEL, M.G.; COHEN, M.B.; RUOCCO, N.A.; SOLOMON, R.E.; BRAUNWALD, E. Tissue plasminogen activator followed by percutaneous transluminal coronary angioplasty: one-year TIMI phase II pilot results. **Am. Heart J.**, v.119, p.213-23, 1990.
149. WILLIAMS, D.O.; HOLUBKOV, A.L.; DETRE, K.M.; HOLMES, D.R.; KENT, K.M.; KING, S.B. The immediate results of coronary angioplasty for acute myocardial infarction differ from those for angina pectoris: a report from the NHLBI PTCA registry: NHLBI PTCA Registry Investigators. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.17, p.99A, 1991. Supplement. [Resumo]
150. ARNOLD, A.E.R.; SERRUYS, P.W.; RUTSCH, W.; SIMOONS, M.L.; DE BONO, D.P.; TIJSSEN, J.G.P.; LUBSEN, J.; VERSTRAETE, M. Reasons for the lack of benefit of immediate angioplasty during recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute myocardial infarction: a regional wall motion analysis. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.17, p.11-21, 1991.
151. BAIM, D.S.; BRAUNWALD, E.; FEIT, F.; KNATTERUD, G.L.; PASSAMANI, E.R.; ROBERTSON, T.L.; ROGERS, W.J.; SOLOMON, R.E.; WILLIAMS, D.O. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial phase II: additional information and perspectives. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.15, p.1188-92, 1990.

152. GUERCI, A.D.; GERSTENBLITH, G.; BRINKER, J.A.; CHANDRA, N.C.; GOTTLIEB, S.O.; BAHR, R.D.; WEISS, J.L.; SHAPIRO, E.P.; FLAHERTY, J.T.; BUSH, D.E.; CHEW, P.H.; GOTTLIEB, S.H.; HALPERIN, H.K.; OUYANG, P.; WALFORD, G.D.; BELL, W.R.; FATTERPAKER, A.K.; LLEWELLYN, M.; TOPOL, E.J.; HEALY, B.; SIU, C.O.; BECKER, L.C.; WEISFELDT, M.L. A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty. **N. Engl. J. Med.**, v.317, p.1613-8, 1987.
  
153. VERMEER, F.; SIMOONS, M.L.; DE FEYTER, P.J.; BÄR, F.W.; SURYAPRANATA, H.; FIORETTI, P.; SERRUYS, P.W.; BUIS, B.; RES, J.C.J.; BRAAT, S.H.; LUBSEN, J.; HUGENHOLTZ, P.G. Immediate PTCA after successful thrombolysis with intracoronary streptokinase, three years follow-up. **Eur. Heart J.**, v.9, p.346-53, 1988.
  
154. EL DEEB, F.; CIAMPRICOTTI, R.; EL GAMAL, M.; MICHELS, R.; BONNIER, H.; VAN GELDER, B. Value of immediate angioplasty after intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. **Am. Heart J.**, v.119, p.786-91, 1990.
  
155. CALIFF, R.M.; TOPOL, E.J.; STACK, R.S.; ELLIS, S.G.; GEORGE, B.S.; KEREIAKES, D.J.; SAMAHA, J.K.; WORLEY, S.J.; ANDERSON, J.L.; HARRELSON-WOODLIEF, L.; WALL, T.C.; PHILLIPS III, H.R.; ABBOTTSMITH, C.W.; CANDELA, R.J.; FLANAGAN, W.H.; SASAHARA, A.A.; MANTELL, S.J.; LEE, K.L. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction - Phase 5 Randomized Trial: TAMI Study Group. **Circulation**, v.83, p.1543-56, 1991.
  
156. BEAUCHAMP, G.D.; VACEK, J.L.; ROBUCK, W. Management comparison for acute myocardial infarction: direct angioplasty versus sequential thrombolysis-angioplasty. **Am. Heart J.**, v.120, p.237-42, 1990.
  
157. CALIFF, R.M.; TOPOL, E.J.; GEORGE, B.S.; KEREIAKES, D.J.; ARONSON, L.G.; LEE, K.L.; MARTIN, L.; CANDELA, R.; ABBOTTSMITH, C.; O'NEILL, W.W.; PRYOR, D.B.; STACK, R.S. One-year outcome after therapy with tissue plasminogen activator: report from the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction trial: TAMI Study Group. **Am. Heart J.**, v.119, p.777-85, 1990.

158. LAVIE, C.J.; GIBBONS, R.J.; ZINSMEISTER, A.R.; GERSH, B.J. Interpreting results of exercise studies after acute myocardial infarction altered by thrombolytic therapy, coronary angioplasty or bypass. **Am. J. Cardiol.**, v.67, p.116-20, 1991.
159. SARMIENTO, R.A.; BLÜGUERMANN, J.J.; MORA, R.C.A.G.; RICCITELLI, M.A.; BERTOLASI, C.A. Acute myocardial infarction-related coronary artery residual narrowing after intravenous streptokinase: relationship with previous coronary symptoms. **Am. Heart J.**, v.118, p.888-92, 1989.
160. SCHRÖDER, R.; VÖHRINGER, H.; LINDERER, T.; BIAMINO, G.; BRÜGGEMANN, T.; LEITNER, E.R. Follow-up after coronary arterial reperfusion with intravenous streptokinase in relation to residual myocardial infarct artery narrowings. **Am. J. Cardiol.**, v.55, p.313-7, 1985.
161. VÖHRINGER, H.; LINDERER, T.; BIAMINO, G.; BRÜGGEMANN, T.; v. LINDERER, E.R.; SCHRÖDER, R. Myocardial infarction follow-up after reperfusion with intravenous streptokinase: quantitative angiographic study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.5, p.495, 1985. Supplement. [Resumo]
162. WALL, T.C.; MARK, D.B.; CALIFF, R.M.; COLLINS, G.; BURGESS, R.; SKELTON, T.N.; HINOHARA, T.; KONG, D.F.; MANTELL, S.; ARONSON, L.; HLATKY, M.A.; CUSMA, J.; STACK, R.S.; PRYOR, D.B.; BASHORE, T.M. Prediction of early recurrent myocardial ischemia and coronary reocclusion after successful thrombolysis: a qualitative and quantitative angiographic study. **Am. J. Cardiol.**, v.63, p.423-8, 1989.
163. LEFKOWITZ, C.A.; PACE, D.P.; GALLAGHER, K.P.; BUDA, A.J. The effects of a critical stenosis on myocardial blood flow, ventricular function, and infarct size after coronary reperfusion. **Circulation**, v.77, p.915-26, 1988.
164. MYEARS, D.W.; NOHARA, R.; ABENDSCHEIN, D.R.; SAFFITZ, J.E.; SOBEL, B.E.; BERGMANN, S.R. Compromise of beneficial effects of reperfusion on myocardium supplied by vessels with critical residual stenosis. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.11, p.1078-86, 1988.
165. FUSTER, V.; STEIN, B.; AMBROSE, J.A.; BADIMON, L.; BADIMON, J.J.; CHESEBRO, J.H. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. **Circulation**, v.82, p.47-59, 1990. Supplement II.

166. WIENER, L.; KASPARIAN, H.; DUCA, P.R.; WALINSKY, P.; GOTTLIEB, R.S.; HANCKEL, F.; BREST, A.N. Spectrum of coronary arterial spasm. Clinical, angiographic and myocardial metabolic experience in 29 cases. **Am. J. Cardiol.**, v.38, p.945-55, 1976.
167. MORIUCHI, M.; SAITO, S.; TAMURA, Y.; HIBIYA, K.; TSUJI, M.; KASEDA, N.; HONYE, J.; KAMATA, T.; OZAWA, Y.; HATANO, M. Thromboembolism in an angiographically normal coronary artery. **Am. Heart J.**, v.118, p.1065-6, 1989.
168. KEREIAKES, D.J.; TOPOL, E.J.; GEORGE, B.S.; STACK, R.S.; ABBOTSMITH, C.W.; ELLIS, S.; CANDELA, R.J.; HARRELSON, L.; MARTIN, L.H.; CALIFF, R.M. Myocardial infarction with minimal coronary atherosclerosis in the era of thrombolytic reperfusion: TAMI Study Group. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.17, p.304-12, 1991.
169. MARSHALL, J.C.; WAXMAN, H.L.; SAUERWEIN, A.; GLICHRIST, I.; KURNIK, P.B. Frequency of low-grade residual coronary stenosis after thrombolysis during acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v.66, p.773-8, 1990.
170. LEW, A.S.; HOD, H.; CERCEK, B.; SHAH, P.K.; 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.**, v.59, p.1-5, 1987.
171. SMITH, S.C. Jr.; GILPIN, E.; AHNVE, S.; DITTRICH, H.; NICOD, P.; HENNING, H.; ROSS, J. Jr. Outlook after acute myocardial infarction in the very elderly compared with that in patients aged 65 to 75 years. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.16, p.784-92, 1990.
172. GRINES, C.L. & DeMARIA, A.N. Optimal utilization of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: concepts and controversies. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.16, p.223-31, 1990.
173. SHERRY, S. & MARDER, V.J. Mistaken guidelines for thrombolytic therapy of acute myocardial infarction in the elderly. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.17, p.1237-8, 1991.
174. WHITE, H.; CROSS, D.; SCOTT, M.; NORRIS, R. Comparison of effects of thrombolytic therapy on left ventricular function in patients over with those under 60 years of age. **Am. J. Cardiol.**, v.67, p.913-8, 1991.

175. SCHWARZ, F.; SCHULER, G.; KATUS, H.; HOFMANN, M.; MANTHEY, J.; TILLMANN, H.; MEHMEL, H.C.; KÜBLER, W. Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: duration of ischemia as a major determinant of late results after recanalization. **Am. J. Cardiol.**, v.50, p.933-7, 1982.
176. MATHEY, D.G.; SHEEHAN, F.H.; SCHOFER, J.; DODGE, H.T. Time from onset of symptoms to thrombolytic therapy: a major determinant of myocardial salvage in patients with acute transmural infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.6, p.518-25, 1985.
177. RITCHIE, J.L.; CERQUEIRA, M.; MAYNARD, C.; DAVIS, K.; KENNEDY, J.W. Ventricular function and infarct size: the Western Washington Intravenous Streptokinase in Myocardial Infarction Trial. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.11, p.689-97, 1988.
178. VALENTE, M.; KLUGMAN, S.; NICCOLI, L.; FERRARI, R.; TERROSU, P.; CAMERINI, F.; IBBA, G.V.; VISIOLI, O.; BELLANDI, M.; CONTINI, G.M.; ETTORI, F.; FRANCESCHINO, V.; LEONZI, O.; SALVI, A. Importance of early recanalization of the occluded coronary artery in acute myocardial infarction for preservation of left ventricular function. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v.20, p.145-54, 1988. Supplement II.
179. CHAMBERLAIN, D.A. Unanswered questions in thrombolysis. **Am. J. Cardiol.**, v.63, p.34A-40A, 1989.
180. OHMAN, E.M. & CALIFF, R.M. Thrombolytic therapy: overview of clinical trials. In: GERSH B.J. & RAHIMTOOLA S.H., eds. - **Acute myocardial infarction**. New York, Elsevier, 1991. p.308-32.
181. PACOURET, G.; CHARBONNIER, B.; CURIEN, N.D.; MONASSIER, J.P.; CRIBIER, A.; MATERNE, P.; BROCHIER, M.L.; LETAC, R.; HANSEN, M.; SACREZ, A.; KULBERTUS, H. Invasive reperfusion study II. Multicentre European randomized trial of anistreplase vs streptokinase in acute myocardial infarction. **Eur. Heart J.**, v.12, p.179-85, 1991.
182. KENNEDY, J.W.; RITCHIE, J.L.; DAVIS, K.B.; STADIUS, M.L.; MAYNARD, C.; FRITZ, J.K. The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.312, p.1073-8, 1985.

183. CIGARROA, R.G.; LANGE, R.A.; HILLIS, D. Prognosis after acute myocardial infarction in patients with and without residual anterograde coronary blood flow. **Am. J. Cardiol.**, v.64, p.155-60, 1989.
184. STAROVEROV, I.; TAGIEVA, I.; POMERANTSEV, E.; RUDA, M. Long-term results of thrombolytic therapy in myocardial infarction patients. **Eur. Heart J.**, v.11, p.353, 1990. Supplement. [Resumo]
185. MULLER, D.W.M.; TOPOL, E.J.; GEORGE, B.S.; KEREIAKES, D.J.; ARONSON, L.G.; LEE, K.L.; ABBOTTSMITH, C.W.; ELLIS, S.G.; CALIFF, R.M. Two-year outcome after angiographically documented myocardial reperfusion for acute coronary occlusion: Thrombolysis and Angioplasty Study Group. **Am. J. Cardiol.**, v.66, p.796-801, 1990.
186. BATES, E.R. Reperfusion therapy in inferior myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.12, p.44A-51A, 1988.
187. GRUNKEMEIER, G.L. Statistical analysis of prosthetic valve series. In: RABAGO, G. & COOLEY, D.A., eds. - **Heart valve replacement: current status and future trends**. New York, Futura Publishing, 1987. p.11-25.
188. MARK, D.B.; HLATKY, M.A.; O'CONNOR, C.M.; PRYOR, D.B.; WALL, T.C.; HONAN, M.B.; PHILLIPS III, H.R.; CALIFF, R.M. Administration of thrombolytic therapy in the community hospital: established principles and unresolved issues. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.12, p.32A-43A, 1988.
189. LEW, A.S.; GEFT, I.; RODRIGUEZ, R.N.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.**, v.5, p.496, 1985. Supplement. [Resumo]
190. MARTIN, G. & KENNEDY, J.W. Thrombolytic therapy in the management of acute myocardial infarction, part 2: influence on mortality. **Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.**, v.59, p.13-8, 1990.
191. TOPOL, E.J.; CALIFF, R.M.; GEORGE, B.S.; KEREIAKES, D.J.; LEE, K.L. Insights derived from the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) trials. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.12, p.24A-31A, 1988.

192. MULLER, D.W.; TOPOL, E.J.; ELLIS, S.G.; SIGMON, K.N.; LEE, K.; CALIFF, R.M. Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: TAMI Study Group. **Am. Heart J.**, v.121, p.1042-9, 1991.
193. ELLIS, S.G.; DEBOWEY, D.; BATES, E.R.; TOPOL, E.J. 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.**, v.17, p.752-7, 1991.
194. SIMOONS, M.L.; SERRUYS, P.W.; van den BRAND, M.; RES, J.; VERHEUGT, F.W.A.; KRAUSS, X.H.; REMME, W.J.; BÄR, F.; de ZWAAN, C.; van der LAARSE, A.; VERMEER, F.; LUBSEN, J. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.7, p.717-28, 1986.
195. ERBEL, R.; POP, T.; DIEFENBACH, C.; MEYER, J. Long-term results of thrombolytic therapy with and without percutaneous transluminal coronary angioplasty. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.14, p.276-85, 1989.
196. MUELLER, H.S. Long-term survival after pharmacologic and mechanical recanalization in acute myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.14, p.286-8, 1989.
197. STACK, R.S.; CALIFF, R.M.; HINOHARA, T.; PHILLIPS, H.R.; PRYOR, D.B.; SIMONTON, C.A.; CARLSON, E.B.; MORRIS, K.G.; BEHAR, V.S.; KONG, Y.; PETER, R.H.; HLATKY, M.A.; O'CONNOR, C.M.; MARK, D.B. Survival and cardiac event rates in the first year after emergency coronary angioplasty for acute myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.11, p.1141-9, 1988.
198. ROUBIN, G.S.; HARRIS, P.J.; BERNSTEIN, L.; KELLY, D.T. Coronary anatomy and prognosis after myocardial infarction in patients 60 years of age and younger. **Circulation**, v.67, p.743-9, 1983.
199. de FEYTER, P.J.; van EENIGE, M.J.; DIGHTON, D.H.; VISSER, F.C.; de JONG, J.; ROOS, J.P. Prognostic value of exercise testing, coronary angiography and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. **Circulation**, v.66, p.527-36, 1982.
200. ROBINSON, K.; CONROY, R.M.; MULCAHY, R.; MADDEN, B. Relation of infarct site to 15 year prognosis in patients who survived for 28 days after a first myocardial infarction. **Br. Heart J.**, v.60, p.470-3, 1988.

201. KANDER, N.H.; O'NEILL, W.; TOPOL, E.J.; GALLISON, L.; MILES, R.; ELLIS, S.G. Long-term follow-up of patients treated with coronary angioplasty for acute myocardial infarction. **Am. Heart J.**, v.118, p.228-33, 1989.
202. TAYLOR, G.J.; HUMPHRIES, J.O.N.; MELLITS, E.D.; PITT, B.; SCHULZE, R.A.; GRIFFITH, L.S.C.; ACHUFF, S.C. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. **Circulation**, v.62, p.960-70, 1980.
203. TABONE, X.; GEORGES, J.L.; FREITAS DA FROTA, M.A.; le FEUVRE, C.; FERDAH, J.; MEULIN, A.; METZGER, J.P.; DACHERON, A. Le pronostic des infarctus non thrombolyses est-il benin? **Arch. Mal. Coeur**, v.83, p.517-21, 1990.
204. VOS, J.; TIJSSEN, J.G.; VERMEER, F.; VERHEUGT, F.W.; KRAUSS, X.H.; SIMOONS, M.L. Vroege trombolysie verbetert de prognose op lange termijn voor patiënten met een hartinfarct. **Med. Tijdschr. Oeneeskde.**, v.134, p.766-70, 1990.
205. STONE, G.W.; RUTHERFORD, B.D.; McCONAHAY, D.R.; JOHNSON, W.L.Jr.; GIORGI, L.V.; LIGON, R.W.; HARTZLER, G.O. Direct coronary angioplasty in acute myocardial infarction: outcome in patients with single vessel disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.15, p.534-43, 1990.
206. MEYER, J.; MERX, W.; DORR, R.; ERBEL, R.; von ESSEN, R.; LAMBERTZ, H.; BETHGE, C.; SCHMITZ, H.J.; BARDOS P.; MINALE C. Sequential intervention procedures after intracoronary thrombolysis: balloon dilatation, bypass surgery, and medical treatment. **Int. J. Cardiol.**, v.7, p.281-93, 1985.
207. WILSON, J.M.; HELD, J.S.; WRIGHT, C.B.; ABBOTTSMITH, C.W.; CALLARD, G.M.; MITTS, D.L.; DUNN, W.J.; MELVIN, D.B.; FLEGE, J.B. Jr. Coronary artery bypass surgery following thrombolytic therapy for acute coronary thrombosis. **Ann. Thorac. Surg.**, v.37, p.212-7, 1984.
208. RICHARDSON, R.L.Jr.; GOOCH, J.B.; ROBBINS, S.G.Jr.; GARRETT, H.E.; DAVIS, J.T. Jr. Coronary artery bypass grafts. Success after selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction. **Arch. Surg.**, v.118, p.970-2, 1983.

209. KEREIAKES, D.J.; CALIFF, R.M.; GEORGE, B.S.; ELLIS, S.; SAMAHA, J.; STACK, R.; MARTIN, L.H.; YOUNG, S.; TOPOL, E.J. Coronary bypass surgery improves global and regional left ventricular function following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TAMI Study Group. **Am. Heart J.**, v.122, p.390-9, 1991.
  
210. LOSMAN, J.G.; FINCHUM, R.N.; NAGLE, D.; DACUMOS, 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.**, v.89, p.25-34, 1985.
  
211. KEREIAKES, D.J.; TOPOL, E.J.; GEORGE, B.S.; ABBOTTSMITH, C.W.; STACK, R.S.; CANDELA, R.J.; O'NEILL, W.W.; ANDERSON, L.C.; CALIFF, R.M. Favorable early and long-term prognosis following coronary bypass surgery therapy for myocardial infarction: results of a multicenter trial: TAMI Study Group. **Am. Heart J.**, v.118, p.199-207, 1989.
  
212. PETROVICH, J.A.; SCHNEIDER, J.A.; TAYLOR, G.J.; MIKELL, F.L.; BATCHELDER, J.E.; MOSES, H.W.; DOVE, J.T.; WELLONS, H.A.Jr. Early and late results of operation after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.92, p.853-8, 1986.
  
213. MESSMER, B.J.; UEBIS, R.; RIEGER, C.; MINALE, C.; HOFSTADTER, F.; EFFERT, S. Late results after intracoronary thrombolysis and early bypass grafting for acute myocardial infarction. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.97, p.10-8, 1989.
  
214. DODGE, H.T.; SHEEHAN, F.H.; MATHEY, D.G.; BROWN, B.G.; KENNEDY, J.W. Usefulness of coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal angioplasty after thrombolytic therapy. **Circulation**, v.72, p.39-45, 1985. Supplement V.
  
215. ANDRADE, J.C.S.; BUFFOLO, E.; SUCCI, J.E.; LEÃO, L.E.V.; BRANCO, J.N.R.; CUEVA, C.N.; AGUIAR, L.F.; DUPRAT Fº, 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 da estreptoquinase e a operação. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.44, p.9-18, 1985.

216. LEE, K.F.; MANDELL, J.; RANKIN, J.S.; MUHLBAIER, L.H.; WECHSLER, A.S. Immediate versus delayed coronary grafting after streptokinase treatment. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.95, p.216-22, 1988.
217. DeWOOD, M.A.; NOTSKE, R.N.; BERG, R.Jr.; GANJI, J.H.; SIMPSON, C.S.; HINNEN, M.L.; SELINGER, S.L.; FISHER, L.D. Medical and surgical management of early Q wave myocardial infarction. I. Effects of surgical reperfusion on survival, recurrent myocardial infarction, sudden death and functional class at 10 or more years of follow-up. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.14, p.65-77, 1989.
218. PROUDFIT, W.L.; KRAMER, J.R.; GOORMASTIC, M.; LOOP, F.D. Ten-year survival of patients with mild angina or myocardial infarction without angina: a comparison of medical and surgical treatment. **Am. Heart J.**, v.119, p.942-8, 1990.
219. PEDUZZ, P.; DETRE, K.; WITTES, J.; HOLFORD, T. Intent-to-treat analysis and the problem of crossovers: an example from the Veterans Administration coronary bypass surgery study. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.101, p.481-7, 1991.

Bibliografia de acordo com:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses.** São Paulo, 1991

## ***TABELAS***

Tabela I - Dados gerais da casuística

| Variáveis                        | p            |
|----------------------------------|--------------|
| Número pacientes                 | 332          |
| Idade média (anos)               | 55,6 ± 10    |
| Tempo médio dor/infusão EQ(min.) | 171,9 ± 94,7 |
| Sexo masculino                   | 273 (82,3%)  |
| Infarto prévio                   | 44 (13,3%)   |
| Localização anterior IAM         | 177 (53,3%)  |

IAM=infarto agudo do miocárdio; min.= minutos

EQ=estreptoquinase

Tabela II - Sobrevida hospitalar de acordo com as variáveis analisadas.

| Variáveis                     | N   | Sim(%) | Não(%) | 95% IC       | p      |
|-------------------------------|-----|--------|--------|--------------|--------|
| Fração de ejeção > 50%        | 260 | 98,0   | 86,9   | 5,1 a 17,1%  | 0,001  |
| Ausência hipotensão           | 332 | 93,7   | 72,4   | 10,9 a 31,7% | <0,001 |
| Pico CK-MB ≤ 100 UI/l         | 269 | 95,5   | 84,0   | 3,8 a 19,1%  | 0,009  |
| Ausência IAM prévio           | 332 | 93,4   | 81,8   | 2,9 a 20,3%  | 0,020  |
| 0-1 Coronária obstruída ≥ 70% | 300 | 98,0   | 92,1   | 1,0 a 10,8%  | 0,037  |
| Ausência reinfarto            | 332 | 92,8   | 82,1   | 0,1 a 21,3%  | 0,104  |
| Sexo masculino                | 332 | 93,0   | 86,5   | -4,6 a 12,5% | 0,504  |
| Cirurgia/Angioplastia         | 332 | 94,1   | 89,1   | -0,9 a 10,9% | 0,146  |
| Obstrução residual < 70%      | 300 | 100    | 94,5   | -3,0 a 14,0% | 0,414  |
| Idade ≤ 65 anos               | 332 | 92,7   | 87,7   | -2,8 a 12,8% | 0,321  |
| Dor/infusão ≤ 3 horas         | 330 | 93,3   | 89,8   | -2,5 a 09,5% | 0,347  |
| Patência coronária            | 300 | 97,0   | 94,4   | -3,3 a 08,5% | 0,592  |
| IAM inferior                  | 330 | 92,2   | 91,5   | -5,3 a 06,6% | 0,984  |

IC = intervalo de confiança

IAM = infarto agudo do miocárdio

Tabela III - Análise de regressão simples (fase hospitalar)

| Variáveis independentes*       | p       |
|--------------------------------|---------|
| Fração de ejeção > 50%         | < 0,001 |
| Ausência hipotensão            | < 0,001 |
| Pico CK-MB <= 100 UI/l         | 0,003   |
| Ausência IAM prévio            | 0,009   |
| 0-1 Coronária obstruída >= 70% | 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 <= 3 horas         | 0,257   |
| Patência coronária             | 0,392   |
| IAM inferior                   | 0,835   |

\* Variável dependente=sobrevida

IAM=infarto agudo do miocárdio

Tabela IV - Análise de regressão múltipla (fase hospitalar)

| Variáveis independentes*      | p     |
|-------------------------------|-------|
| Fração de ejeção > 50%        | 0,017 |
| Ausência hipotensão           | 0,010 |
| Pico CK-MB <= 100 UI/l        | 0,519 |
| Ausência IAM prévio           | 0,110 |
| 0-1 Coronária obstruída >=70% | 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 <= 3 horas        | 0,474 |
| Patência coronária            | 0,350 |
| IAM inferior                  | 0,438 |

\* Variável dependente=Sobrevida

IAM=infarto agudo do miocárdio

Tabela V - Análise de regressão múltipla das diversas variáveis entre si.

|     | FE     | H     | C     | P       | NC    | Re | S  | Inv      | CC       | I  | TI      | Pat    | L       |
|-----|--------|-------|-------|---------|-------|----|----|----------|----------|----|---------|--------|---------|
| FE  | -      | NS    | 0,034 | <0,001  | NS    | NS | NS | NS       | NS       | NS | NS      | NS     | 0,025   |
| H   | NS     | -     | 0,004 | NS      | NS    | NS | NS | NS       | NS       | NS | NS      | NS     | NS      |
| C   | 0,034  | 0,004 | -     | NS      | NS    | NS | NS | NS       | NS       | NS | NS      | NS     | NS      |
| P   | <0,001 | NS    | NS    | -       | 0,027 | NS | NS | 0,033    | NS       | NS | (0,032) | NS     | NS      |
| NC  | NS     | NS    | NS    | 0,027   | -     | NS | NS | NS       | 0,002    | NS | NS      | NS     | NS      |
| Re  | NS     | NS    | NS    | NS      | NS    | -  | NS | NS       | NS       | NS | NS      | NS     | NS      |
| S   | NS     | NS    | NS    | NS      | NS    | NS | -  | NS       | NS       | NS | NS      | NS     | NS      |
| Inv | NS     | NS    | NS    | 0,033   | NS    | NS | NS | -        | (<0,001) | NS | NS      | <0,001 | NS      |
| CC  | NS     | NS    | NS    | NS      | 0,002 | NS | NS | (<0,001) | -        | NS | NS      | <0,001 | NS      |
| I   | NS     | NS    | NS    | NS      | NS    | NS | NS | NS       | NS       | -  | NS      | NS     | NS      |
| TI  | NS     | NS    | NS    | (0,032) | NS    | NS | NS | NS       | NS       | NS | -       | 0,009  | (0,009) |
| Pat | NS     | NS    | NS    | NS      | NS    | NS | NS | <0,001   | <0,001   | NS | 0,009   | -      | NS      |
| L   | 0,025  | NS    | NS    | NS      | NS    | NS | NS | NS       | NS       | NS | (0,009) | NS     | -       |

FE=fração de ejeção >50%; H=ausência de hipotensão; C=pico de CK-MB <= 100 UI/l; P=ausência de infarto prévio; NC=ausência de doença multi-arterial coronária; Re=reinfarto; S=sexo masculino; Inv=tratamento invasivo; CC=obstrução residual da coronária "culpada" <70%; I=idade <= 65 anos; TI=tempo dor/infusão de estreptoquinase <=3 horas; Pat=artéria "culpada" pérvia; L=localização inferior do infarto.

As correlações inversas são mostradas entre parênteses.

Tabela VI - Teste de igualdade de funções de sobrevivência entre os níveis de cada variável (falhas de 1 ano)

| Variáveis                      | Log-Rank | Wilcoxon |
|--------------------------------|----------|----------|
| Fração de ejeção > 50%         | 0,0187   | 0,0144   |
| Ausência de hipotensão         | 0,6600   | 0,6842   |
| Pico CK-MB <= 100 UI/l         | 0,4782   | 0,4391   |
| Ausência IAM prévio            | 0,0001   | 0,0001   |
| 0-1 Coronária obstruída >= 70% | 0,5764   | 0,6073   |
| Ausência de reinfarto          | 0,0451   | 0,0379   |
| Sexo masculino                 | 0,6949   | 0,6787   |
| Cirurgia/Angioplastia          | 0,0028   | 0,0029   |
| Obstrução residual < 70%       | 0,8470   | 0,8499   |
| Idade <= 65 anos               | 0,4105   | 0,4244   |
| Dor/infusão <= 3 horas         | 0,3670   | 0,3843   |
| Patência coronária             | 0,2530   | 0,2175   |
| IAM inferior                   | 0,0440   | 0,0423   |

IAM=infarto agudo do miocárdio

Tabela VII - Teste  $\chi^2$  das variáveis em relação a número de censuras (falhas de 1 ano)

| Variáveis                          | p     |
|------------------------------------|-------|
| Fração de ejeção > 50%             | 0,025 |
| Ausência de hipotensão             | 0,653 |
| Pico CK-MB $\leq$ 100 UI/l         | 0,517 |
| Ausência IAM prévio                | 0,000 |
| 0-1 Coronária obstruída $\geq$ 70% | 0,573 |
| Ausência de reinfarto              | 0,050 |
| Sexo masculino                     | 0,687 |
| Cirurgia/Angioplastia              | 0,003 |
| Obstrução residual < 70%           | 0,850 |
| Idade $\leq$ 65 anos               | 0,405 |
| Dor/infusão $\leq$ 3 horas         | 0,384 |
| Patência coronária                 | 0,271 |
| IAM inferior                       | 0,046 |

IAM=infarto agudo do miocárdio

Tabela VIII - Teste de igualdade de funções de sobrevivência entre os níveis de cada variável (falhas globais)

| Variáveis                      | Log-Rank | Wilcoxon |
|--------------------------------|----------|----------|
| Fração de ejeção > 50%         | 0,0280   | 0,0290   |
| Ausência de hipotensão         | 0,6865   | 0,8241   |
| Pico CK-MB <= 100 UI/l         | 0,8622   | 0,9663   |
| Ausência IAM prévio            | 0,0009   | 0,0005   |
| 0-1 Coronária obstruída >= 70% | 0,0820   | 0,2119   |
| Ausência de reinfarto          | 0,2089   | 0,1028   |
| Sexo masculino                 | 0,6208   | 0,6771   |
| Cirurgia/Angioplastia          | 0,0130   | 0,0049   |
| Obstrução residual < 70%       | 0,7870   | 0,8396   |
| Idade <= 65 anos               | 0,0114   | 0,1287   |
| Dor/infusão <= 3 horas         | 0,4347   | 0,4000   |
| Patência coronária             | 0,8249   | 0,3811   |
| IAM inferior                   | 0,1165   | 0,1587   |

IAM=infarto agudo do miocárdio

Tabela IX - Teste X<sup>2</sup> das variáveis em relação a número de censuras (falhas globais)

| Variáveis                     | p     |
|-------------------------------|-------|
| Fração de ejeção > 50%        | 0,035 |
| Ausência de hipotensão        | 0,673 |
| Pico CK-MB ≤ 100 UI/l         | 0,857 |
| Ausência IAM prévio           | 0,003 |
| 0-1 Coronária obstruída ≥ 70% | 0,108 |
| Ausência de reinfarto         | 0,456 |
| Sexo masculino                | 0,529 |
| Cirurgia/Angioplastia         | 0,007 |
| Obstrução residual < 70%      | 0,928 |
| Idade ≤ 65 anos               | 0,007 |
| Dor/infusão ≤ 3 horas         | 0,615 |
| Patência coronária            | 0,754 |
| IAM inferior                  | 0,091 |

IAM=infarto agudo do miocárdio

Tabela X - Características clínicas dos pacientes submetidos a cirurgia ou mantidos em tratamento clínico.

|                            | Clínico | Cirúrgico | p  |
|----------------------------|---------|-----------|----|
| N                          | 147     | 128       | NS |
| % Homens                   | 76,2    | 83,6      | NS |
| Idade média (a)            | 55,6±11 | 56,3±9    | NS |
| % IAM prévio               | 19,0    | 11,0      | NS |
| % IAM anterior             | 49,6    | 54,7      | NS |
| Tempo infusão/cirurgia (d) | -       | 7±3,9     | -  |

IAM = infarto agudo do miocárdio

a = anos

d = dias

Tabela XI - Revascularização da região relacionada ao infarto.

| Localização do IAM | Enxerto |         |         | Total |
|--------------------|---------|---------|---------|-------|
|                    | Mamária | Safena  | Nenhum  |       |
| Anterior           | 58(83%) | 09(13%) | 03(04%) | 70    |
| Inferior           | 01(02%) | 49(84%) | 08(14%) | 58    |
| Total              | 59      | 58      | 11      | 128   |

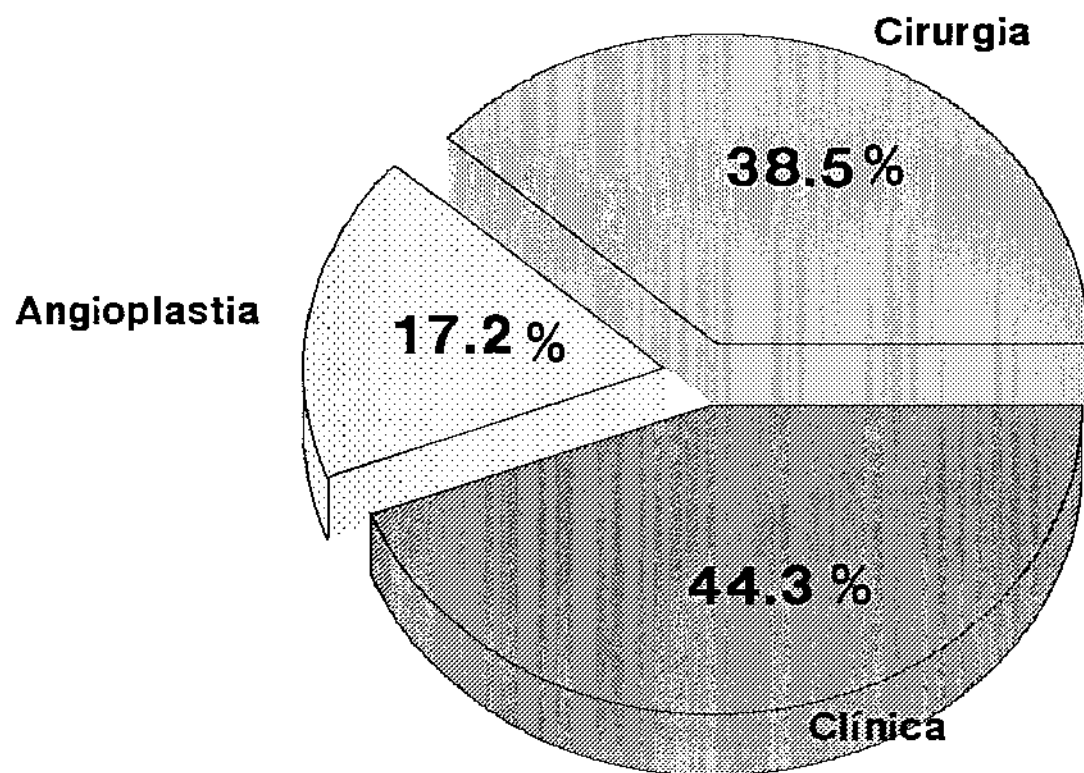
IAM=infarto agudo do miocárdio

Tabela XII - Análise dos enxertos em relação ao número de artérias revascularizadas.

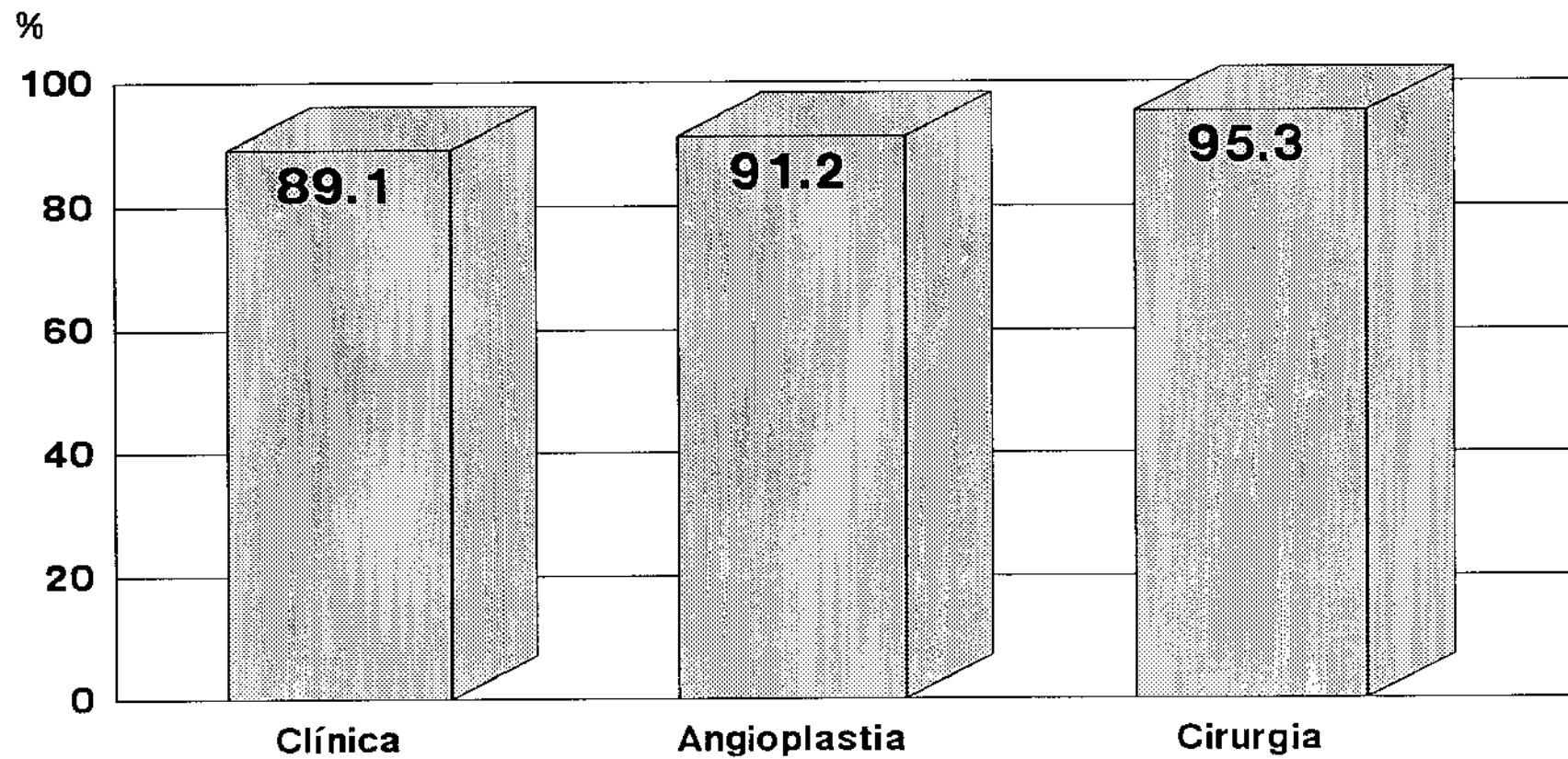
| Enxertos utilizados | N             |
|---------------------|---------------|
| Artéria mamária     | 106           |
| Veia safena         | 220           |
| Média*              | 2,64/paciente |

\* 12 pacientes utilizaram enxerto sequencial.

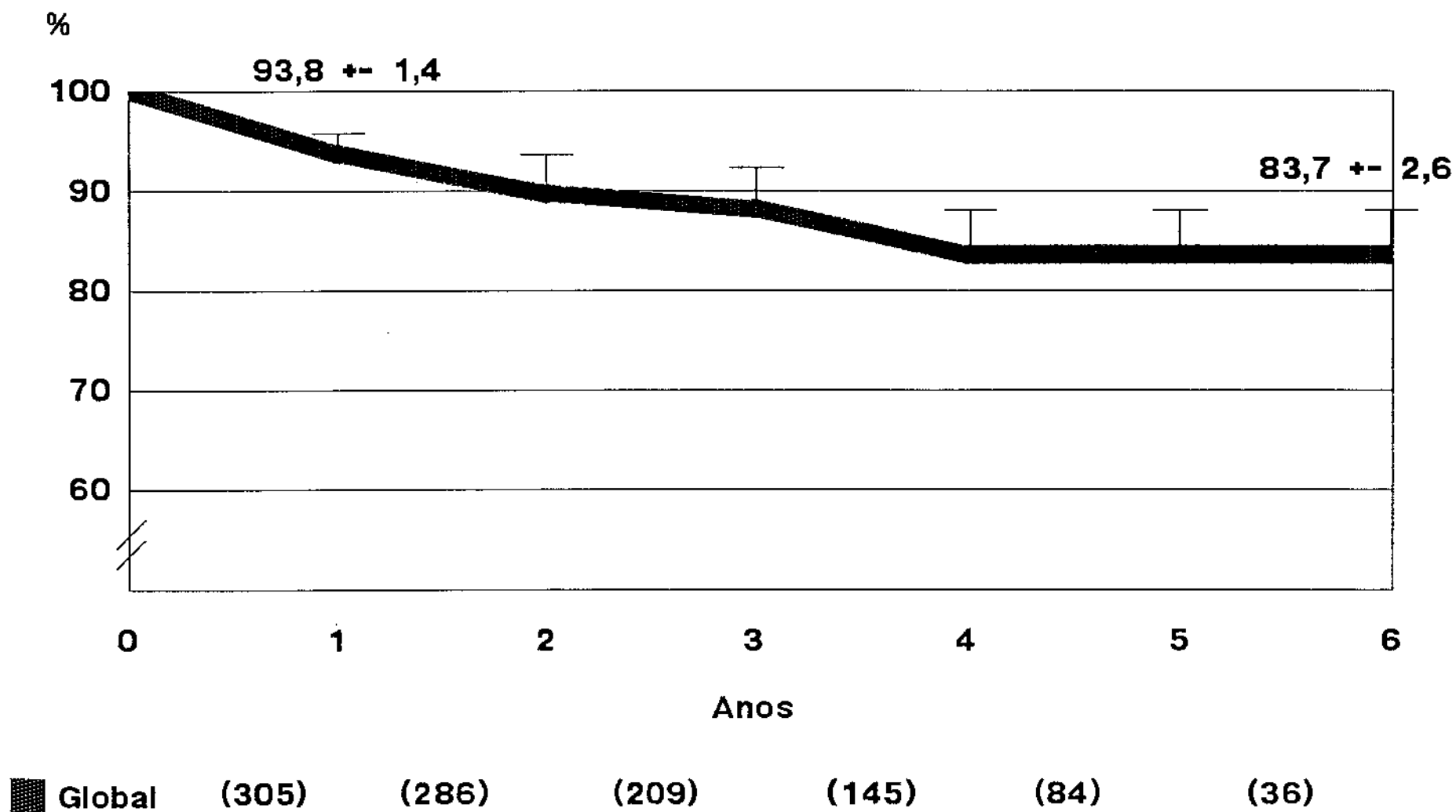
## ***FIGURAS***



**Figura 01: Conduta intra-hospitalar "definitiva" nos 332 pacientes.**



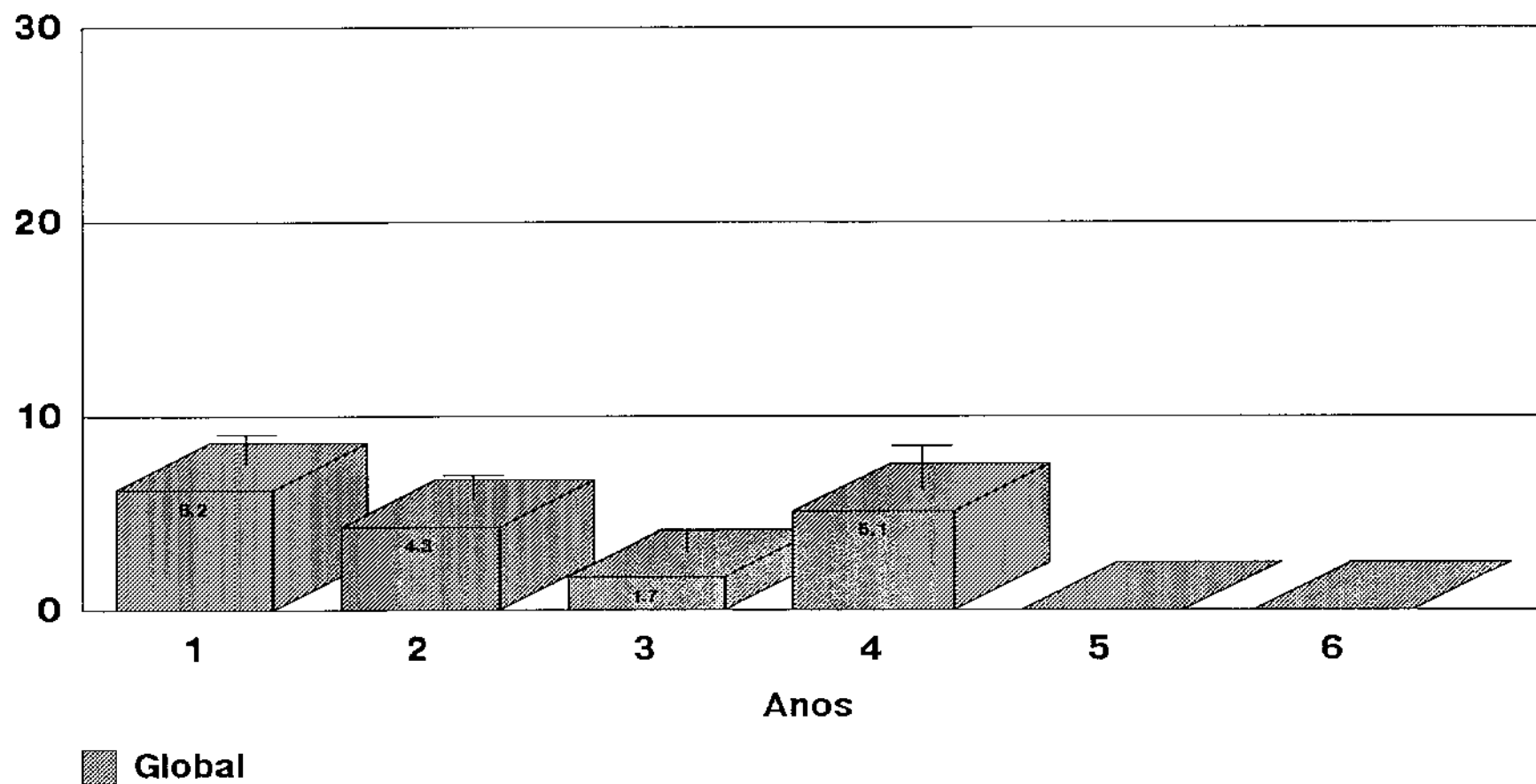
**Figura 02: Sobrevida intra-hospitalar de acordo com a conduta "definitiva".**



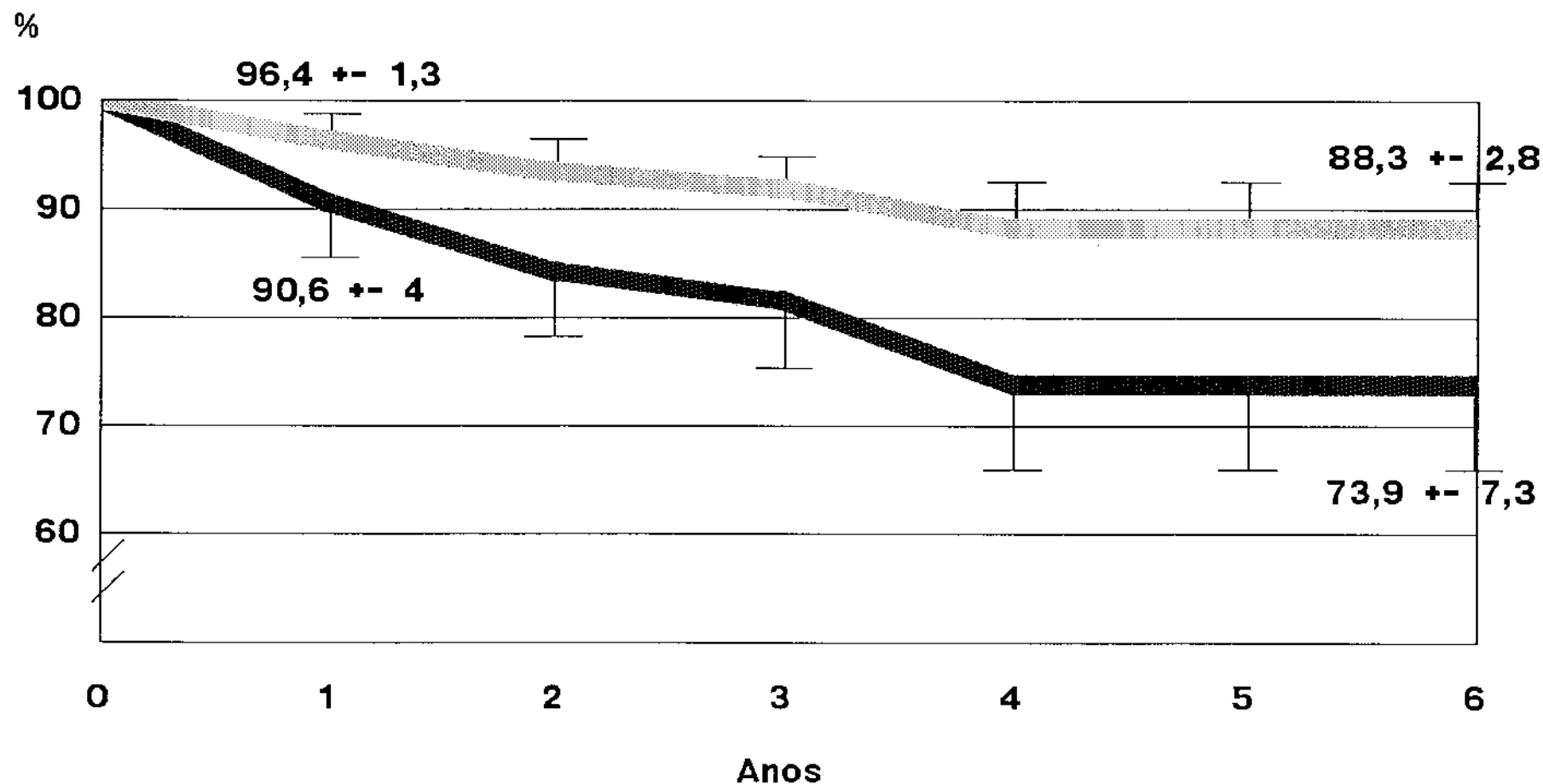
**Figura 03: Curva atuarial de sobrevida para o total de pacientes que sobreviveram à fase hospitalar.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano



**Figura 04: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos para o total de pacientes que sobreviveram à fase hospitalar.**



|                                                                                     |       |       |       |       |      |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
|  | >0.50 | (195) | (188) | (142) | (94) | (56) | (22) |
|  | ≤0.50 | (53)  | (48)  | (36)  | (26) | (14) | (7)  |

**Figura 05: Curva atuarial de sobrevida de acordo com a fração de ejeção global do ventrículo esquerdo.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo.

óbitos/100 pacientes-ano

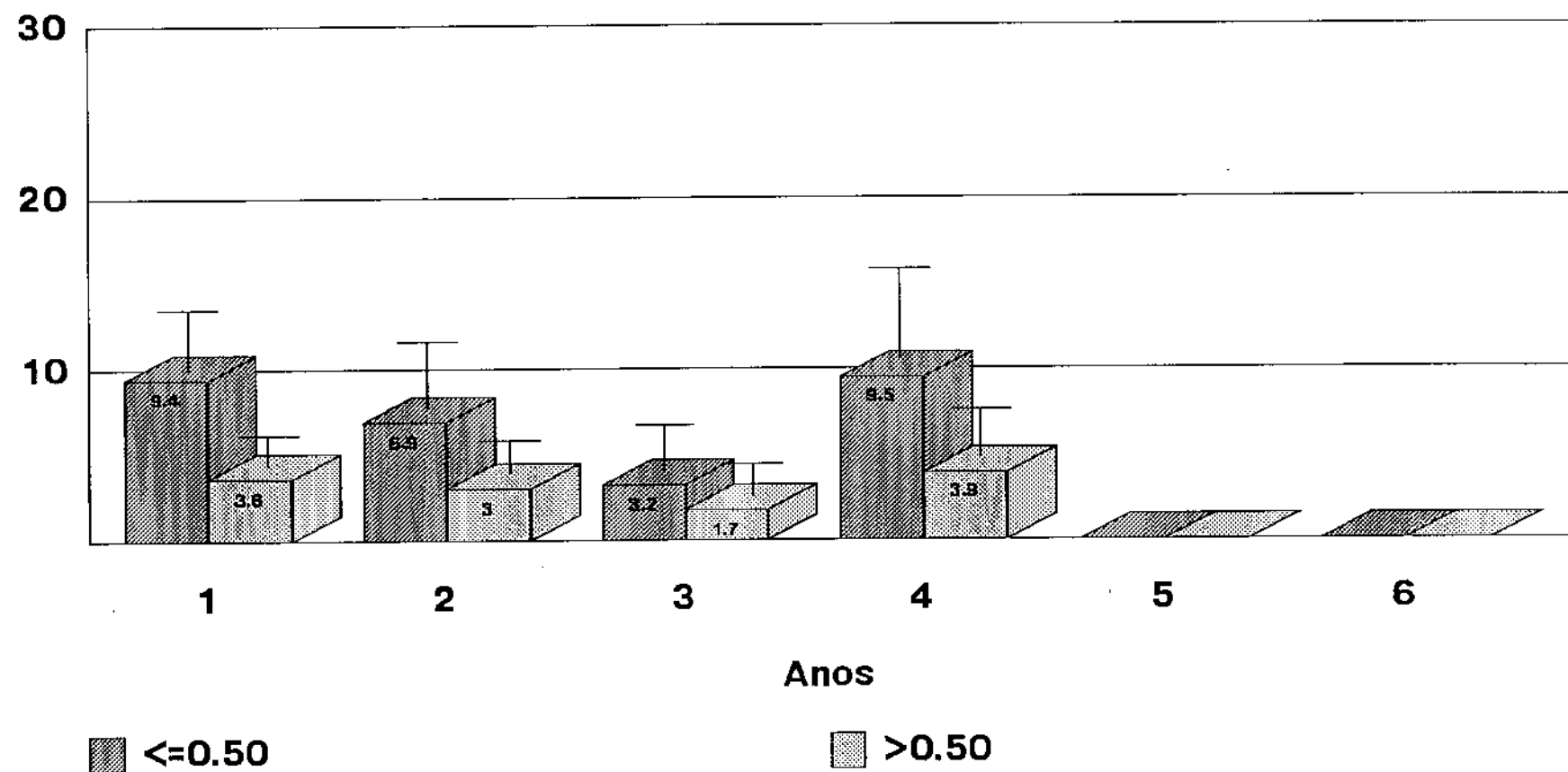
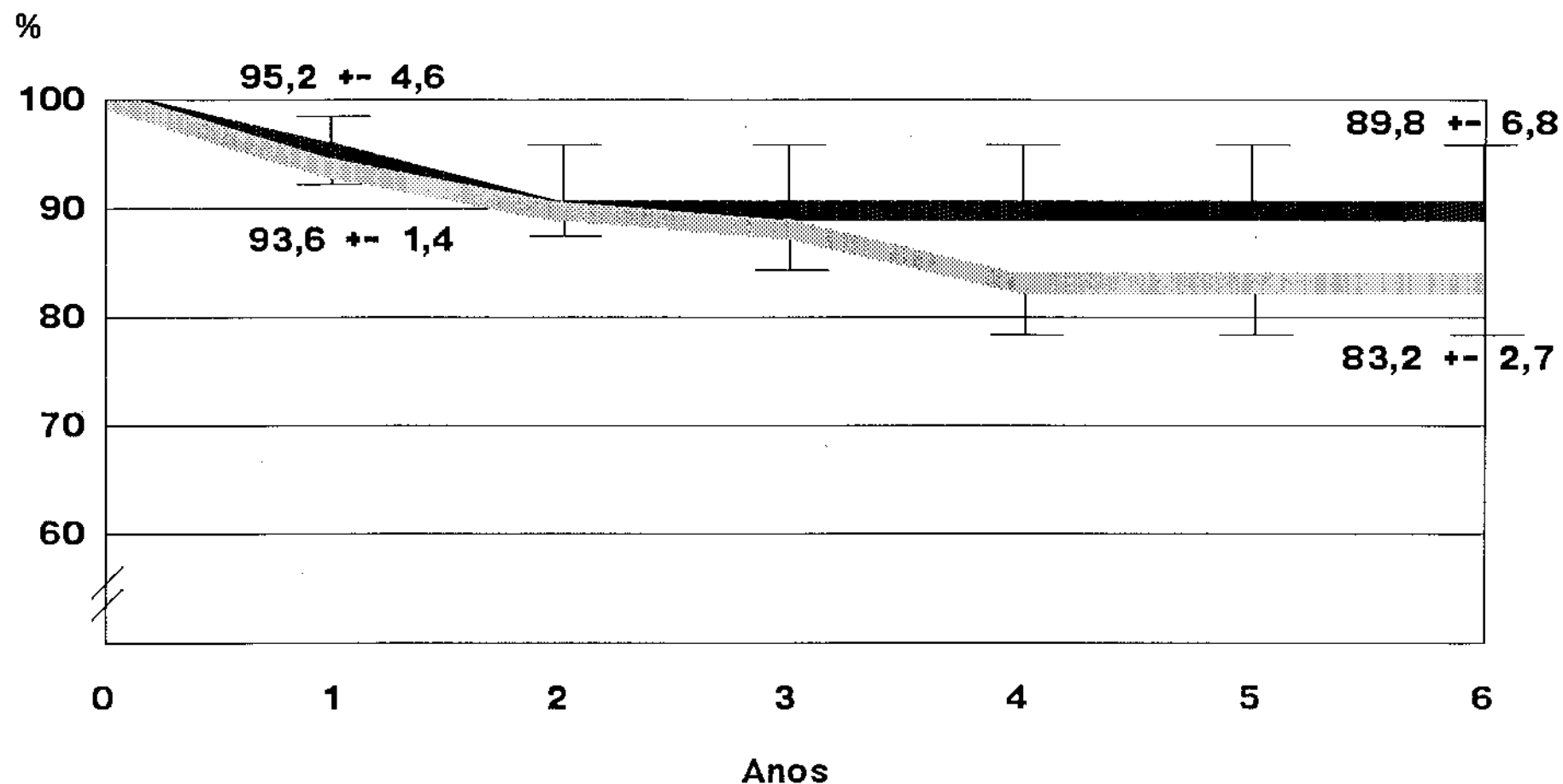


Figura 06: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com a fração de ejeção global do ventrículo esquerdo.

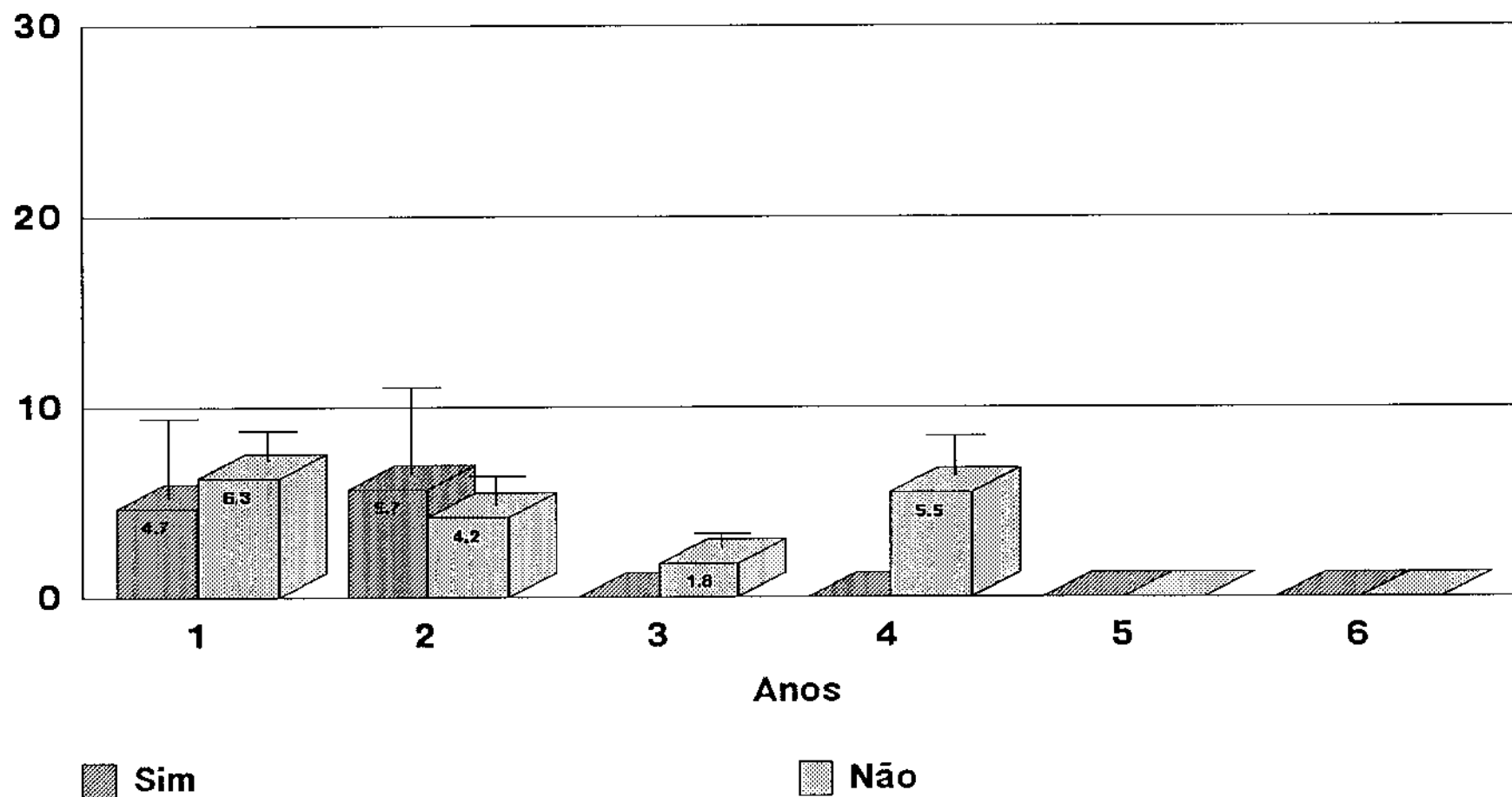


|     |       |       |       |       |      |      |
|-----|-------|-------|-------|-------|------|------|
| Não | (284) | (266) | (195) | (135) | (77) | (35) |
| Sim | (21)  | (20)  | (14)  | (10)  | (7)  | (1)  |

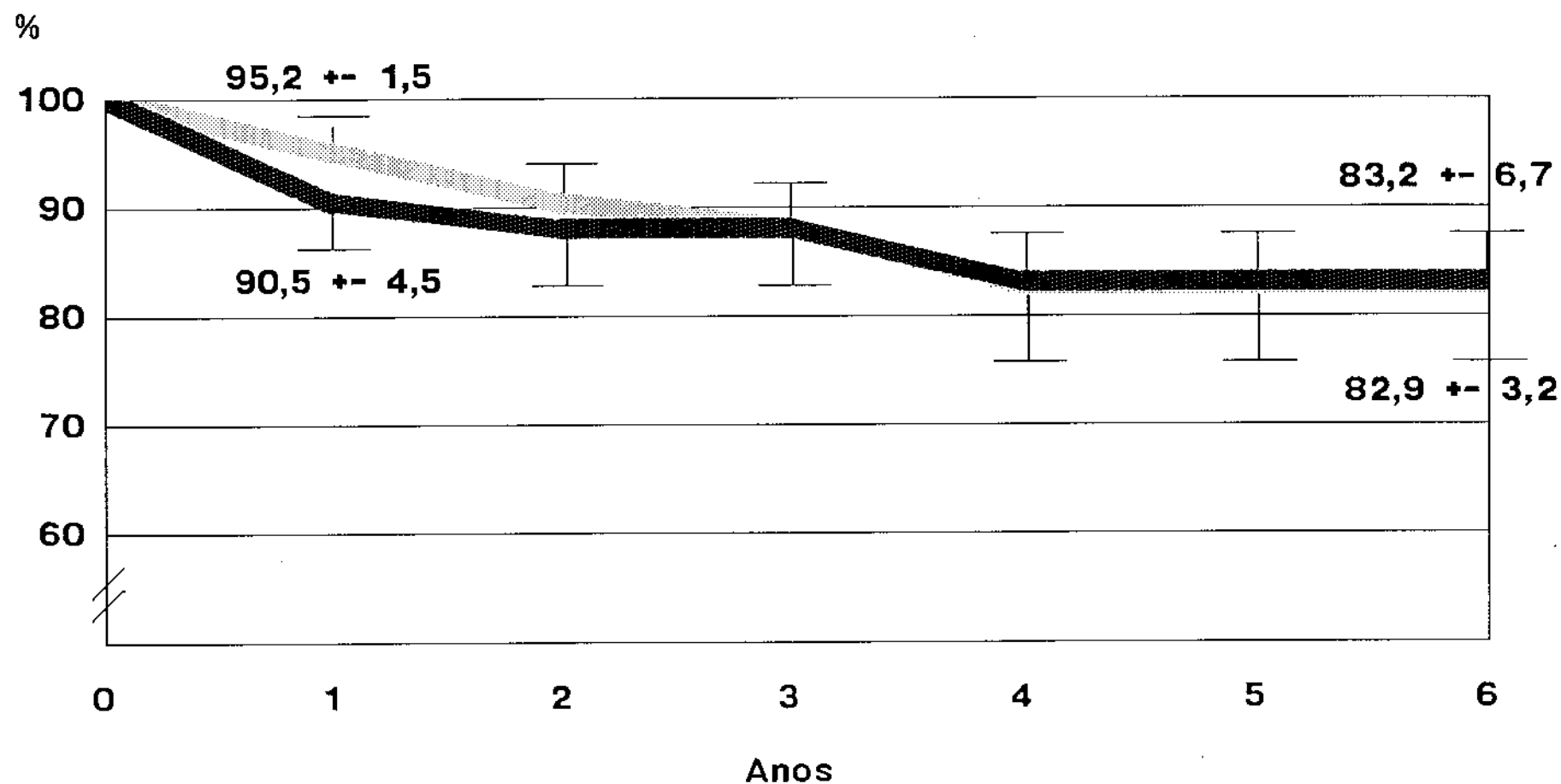
**Figura 07: Curva atuarial de sobrevivência de acordo com a presença ou não de hipotensão.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano



**Figura 08: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com a presença ou não de hipotensão.**



|                                                                                     |            |       |       |       |       |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|-------|-------|-------|------|------|
|  | ≤ 100 UI/l | (209) | (199) | (146) | (100) | (61) | (29) |
|  | > 100 UI/l | (42)  | (38)  | (36)  | (25)  | (10) | (2)  |

**Figura 09: Curva atuarial de sobrevida de acordo com o pico de CK-MB.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano

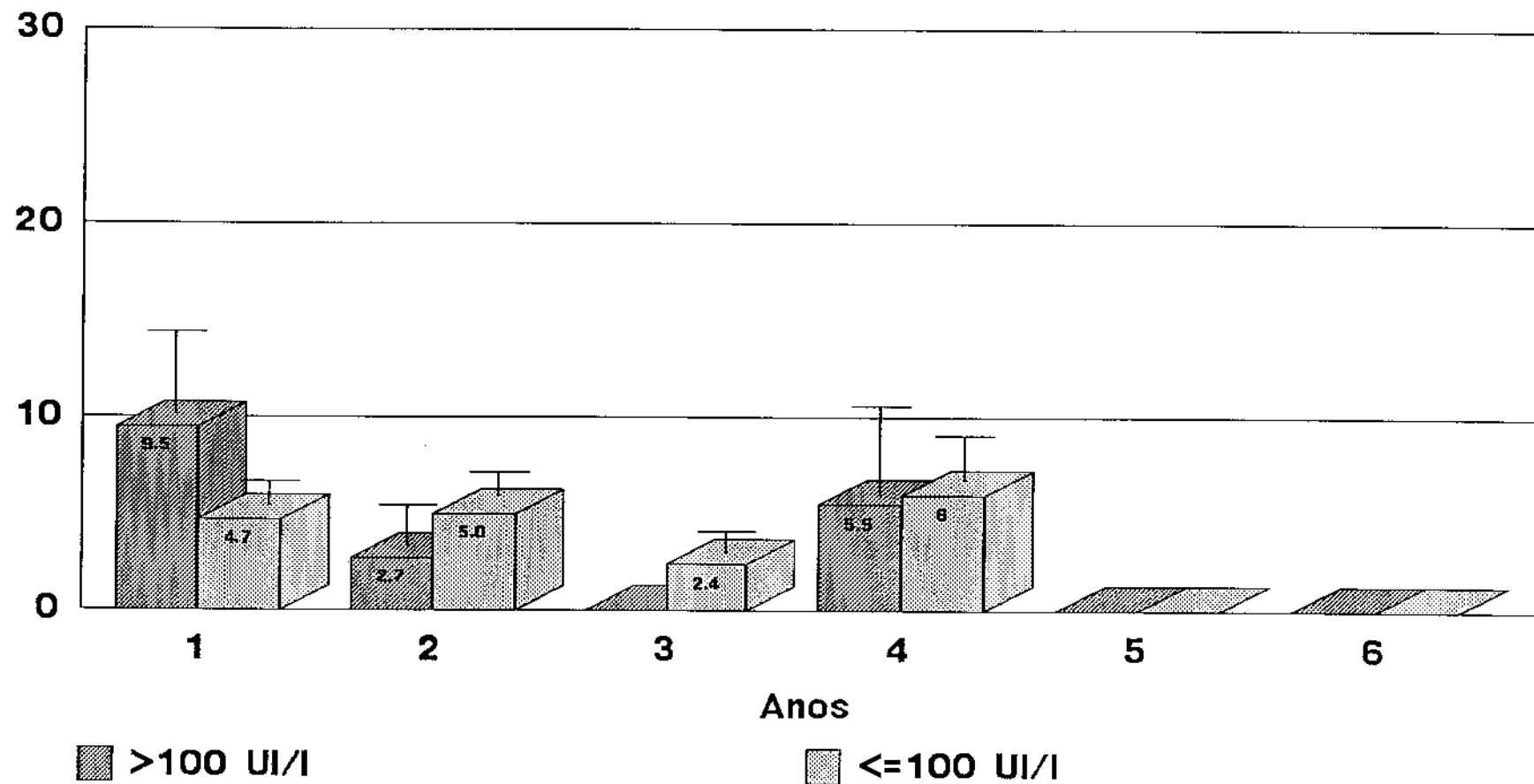
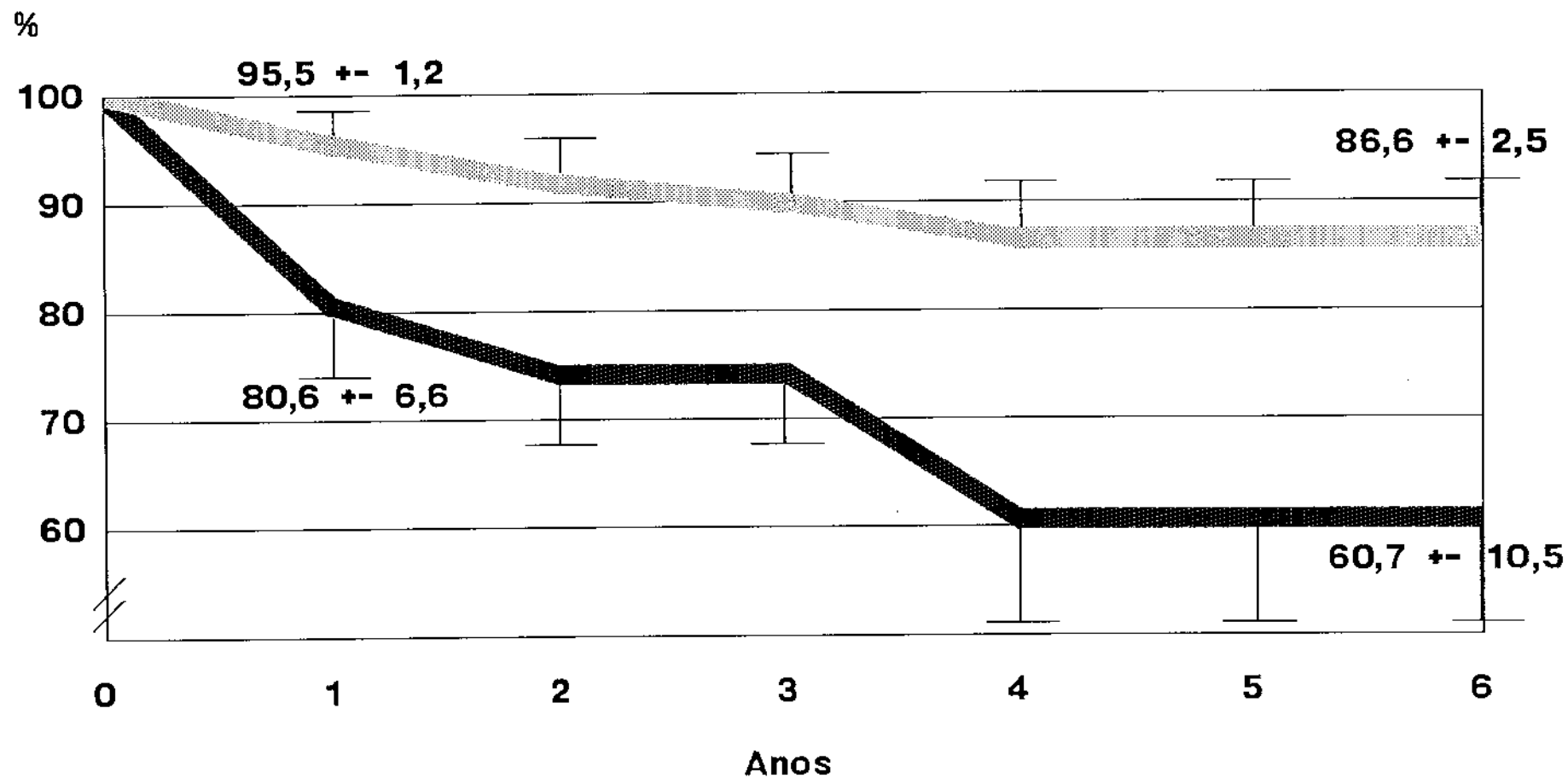


Figura 10: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com o pico de CK-MB.



|       |       |       |       |       |      |      |
|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| ■ Não | (269) | (254) | (186) | (132) | (76) | (33) |
| ■ Sim | (36)  | (29)  | (20)  | (12)  | (8)  | (3)  |

**Figura 11: Curva atuarial de sobrevivência de acordo com a presença ou não de infarto prévio.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano

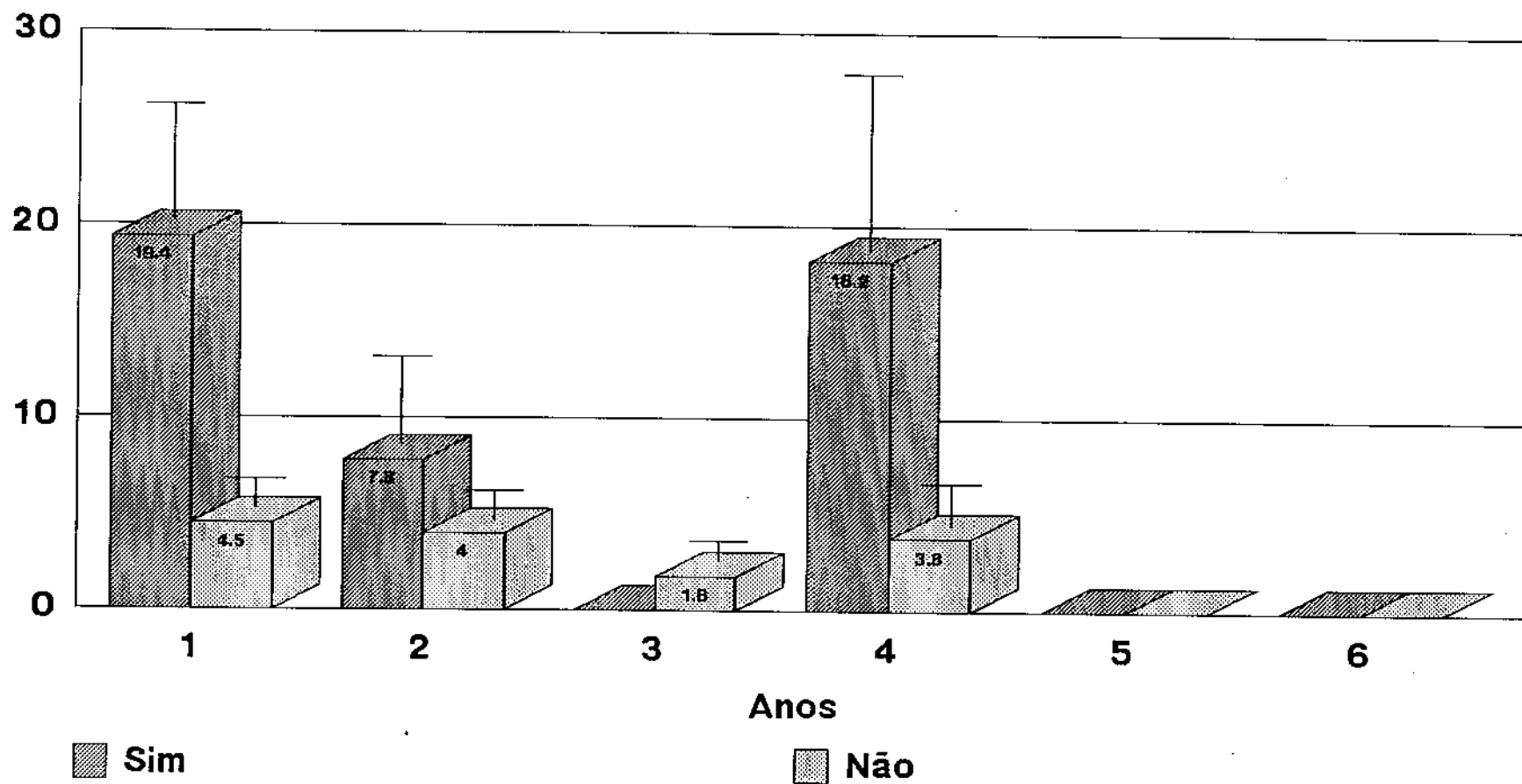
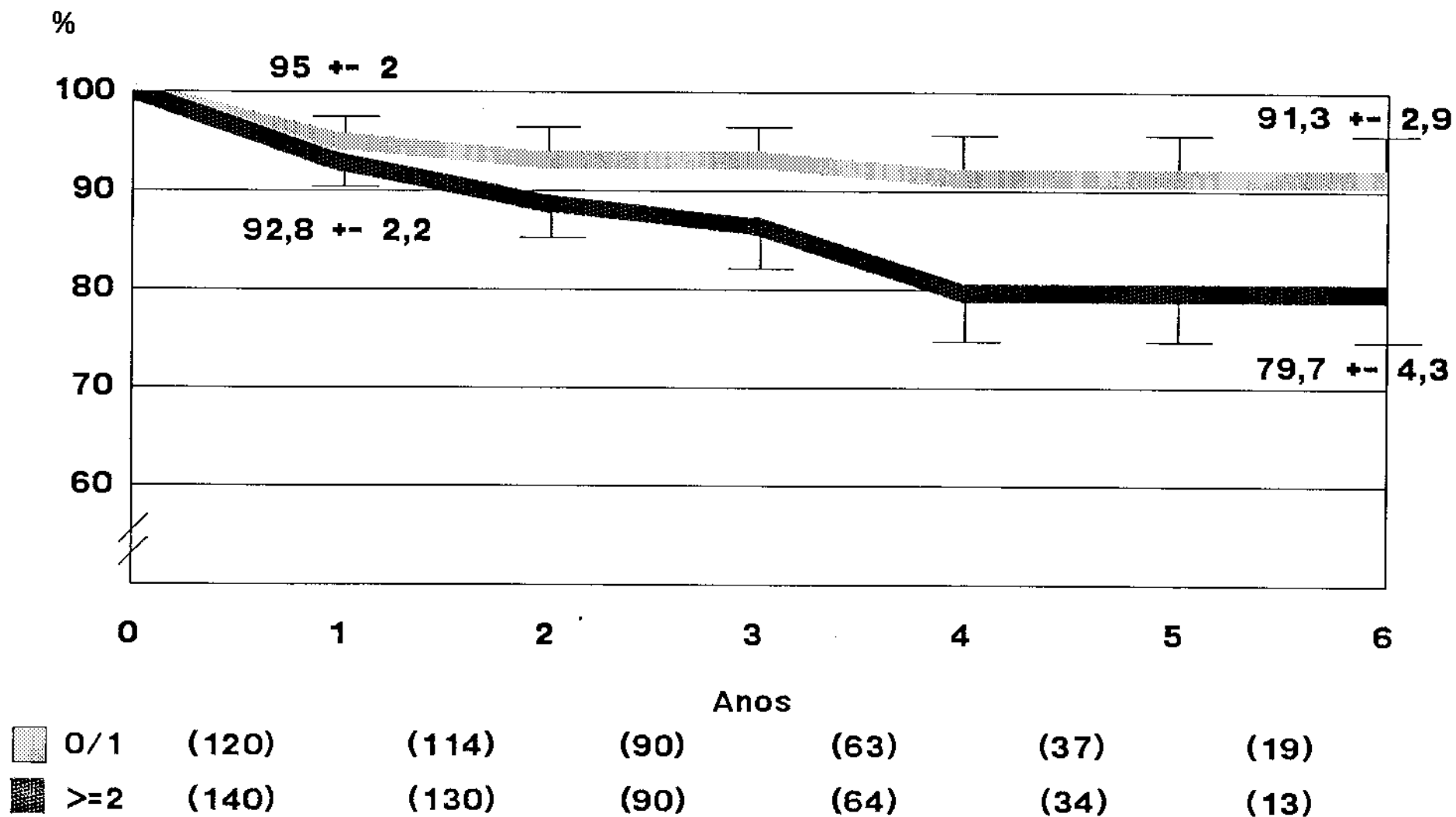


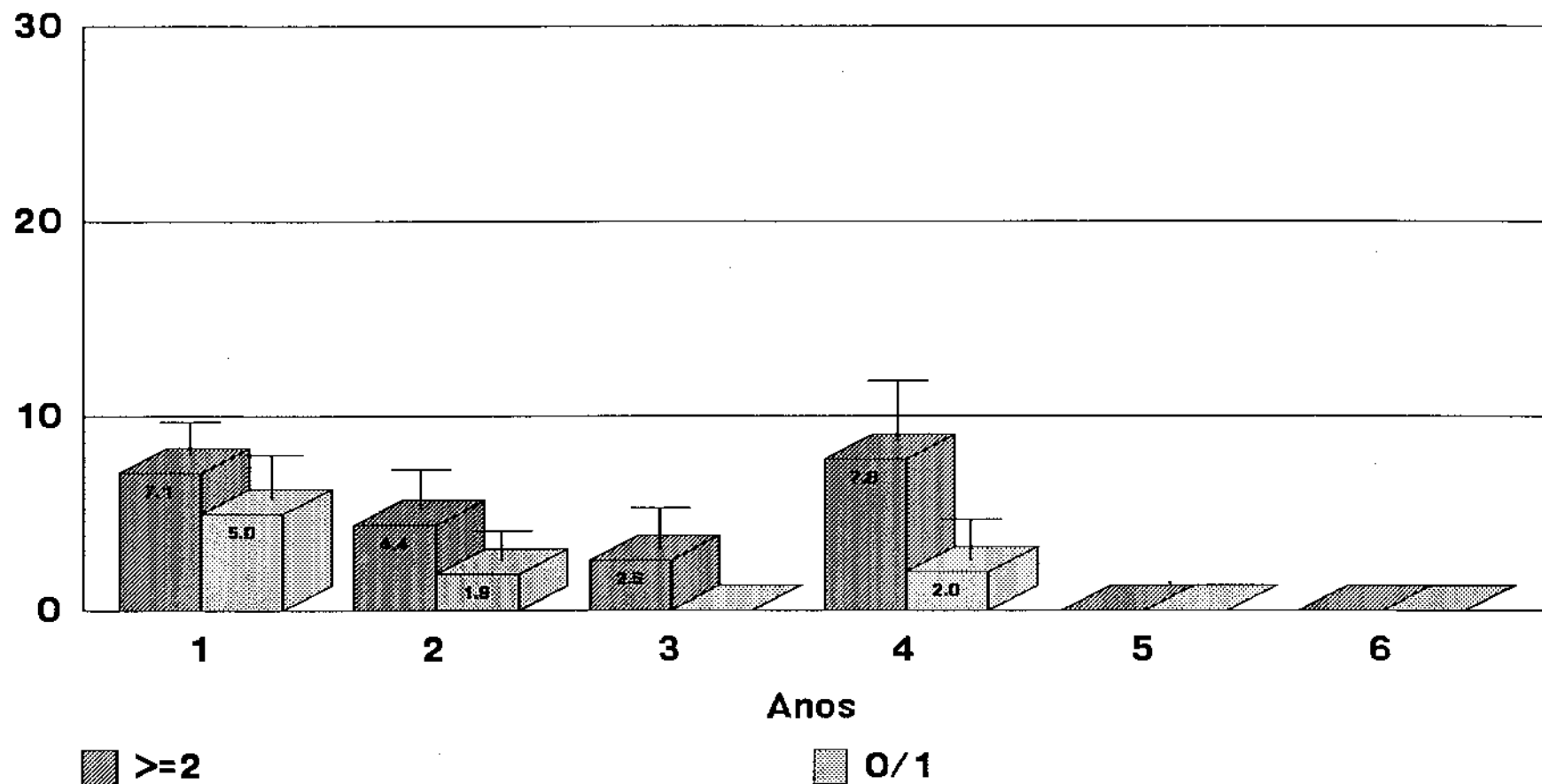
Figura 12: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com a presença ou não de infarto prévio.



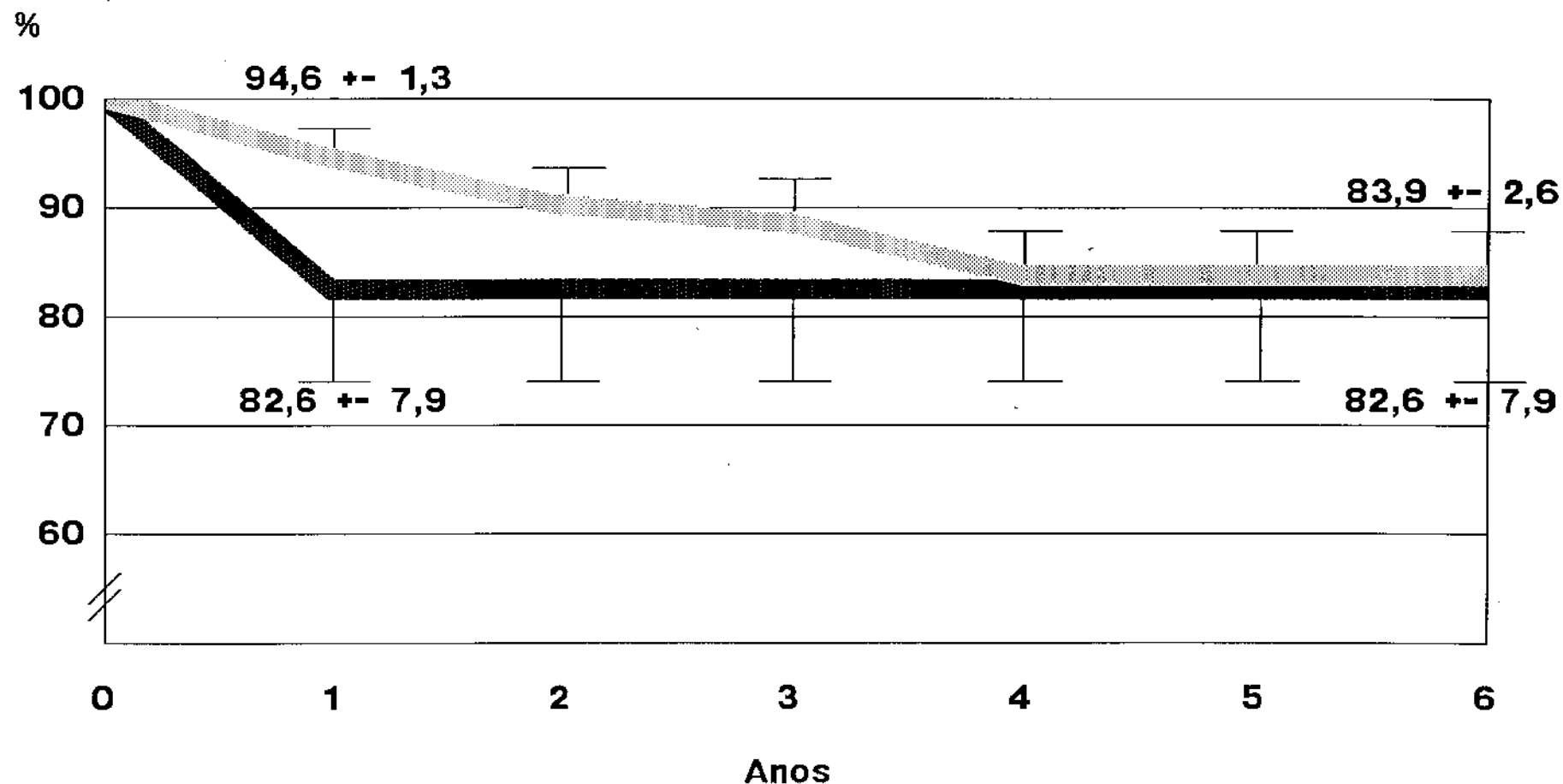
**Figura 13: Curva atuarial de sobrevida de acordo com o número de coronárias com obstrução  $\geq 70\%$  da luz do vaso.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano



**Figura 14: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com o número de coronárias com obstrução  $\geq 70\%$  da luz do vaso.**

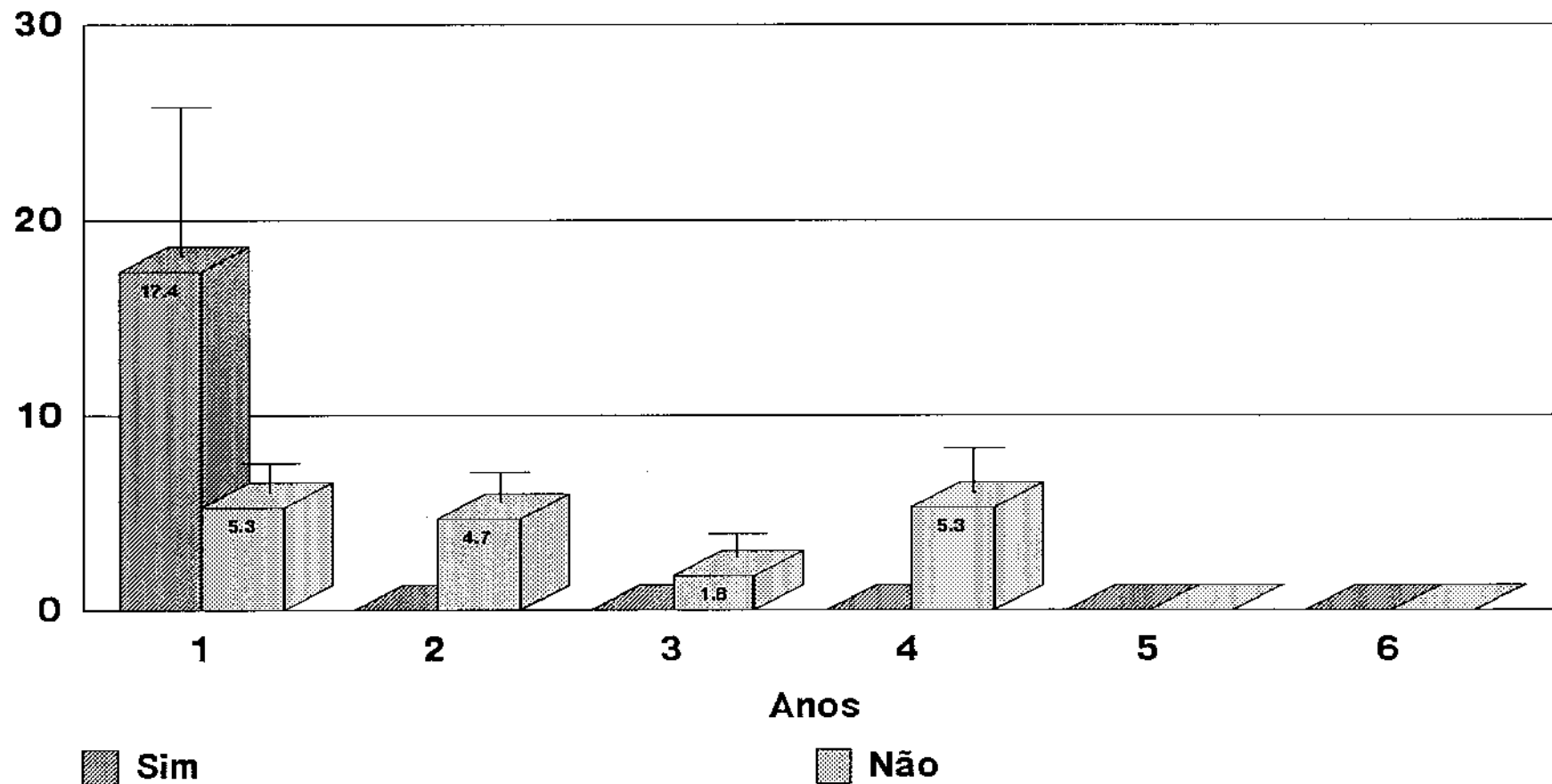


|     |       |       |       |       |      |      |
|-----|-------|-------|-------|-------|------|------|
| Não | (282) | (264) | (194) | (139) | (82) | (35) |
| Sim | (23)  | (19)  | (12)  | (5)   | (2)  | (1)  |

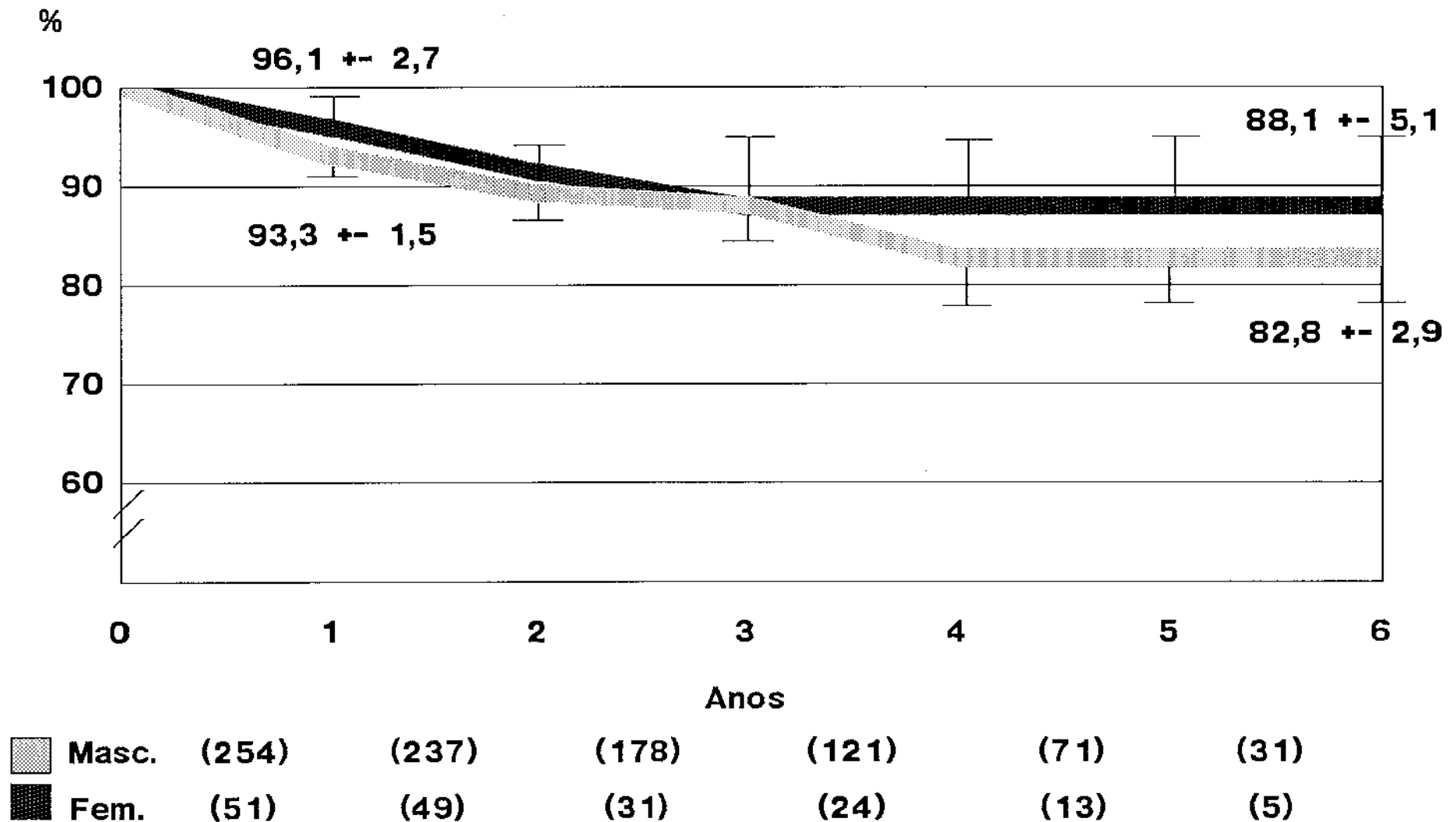
**Figura 15: Curva atuarial de sobrevivência de acordo com a presença ou não de reinfarto.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano



**Figura 16: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com a presença ou não de reinfarto.**



**Figura 17: Curva atuarial de sobrevida de acordo com o sexo.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

Fem.= feminino, Masc.= masculino

óbitos/100 pacientes-ano

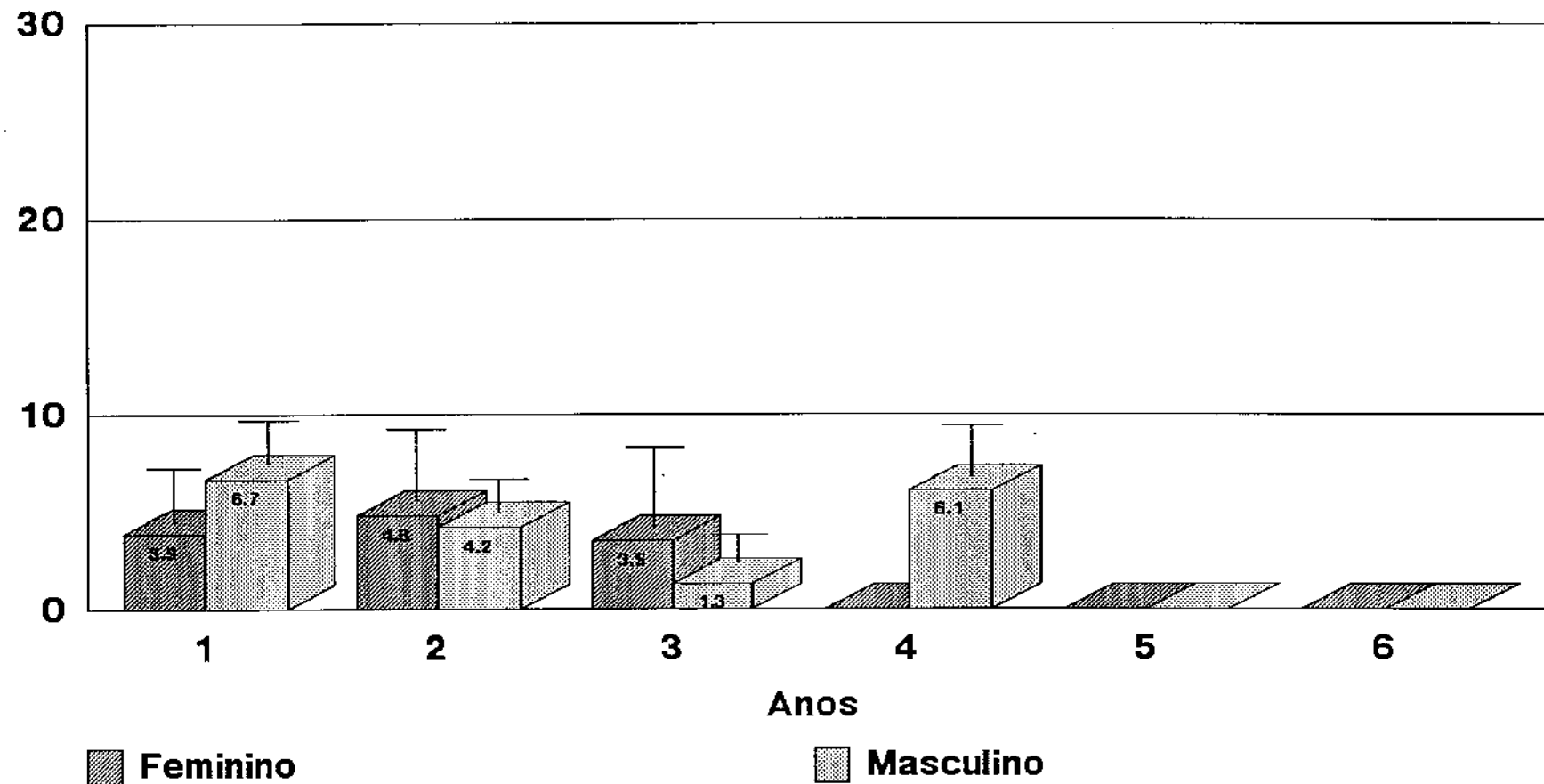
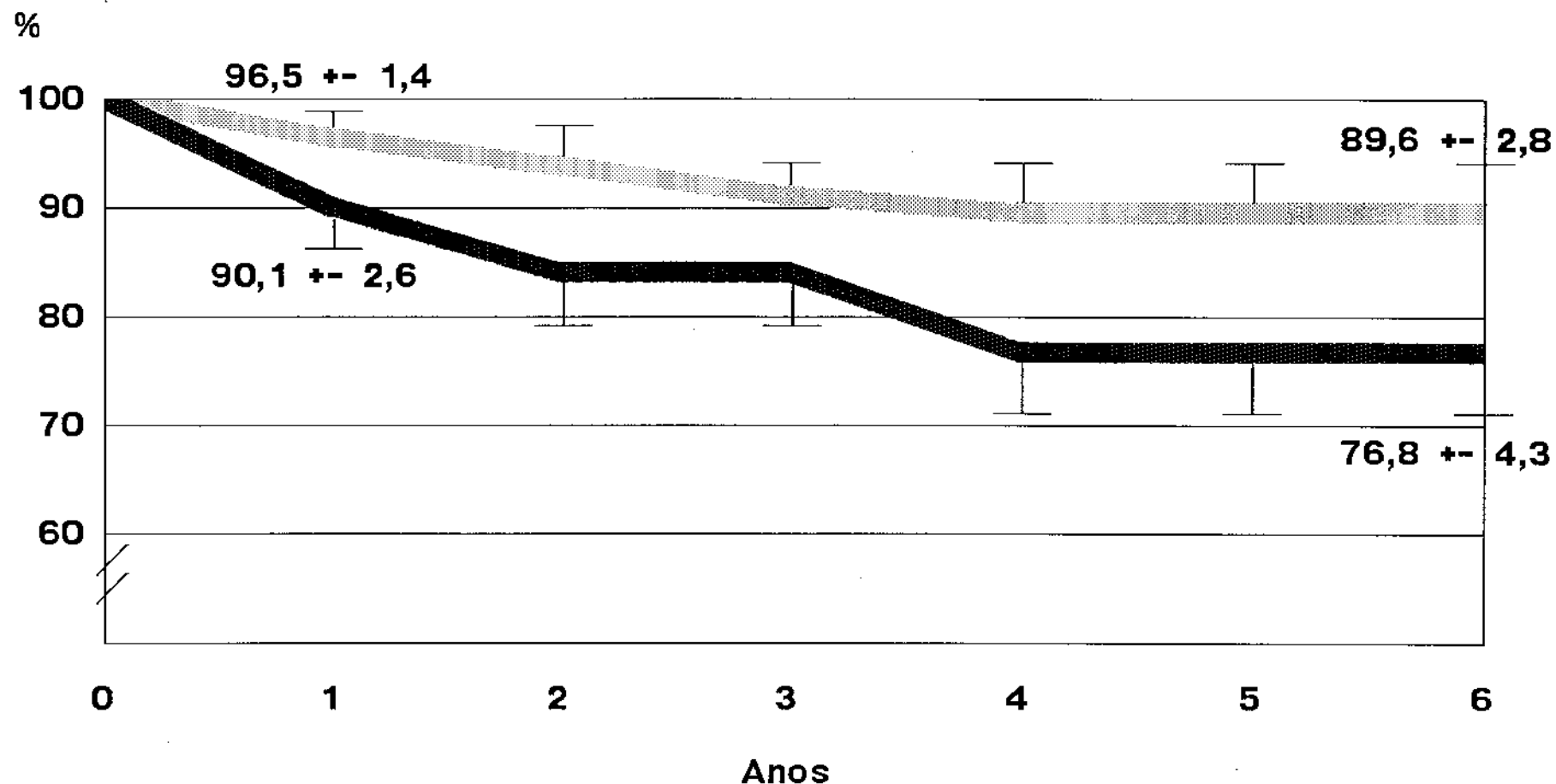


Figura 18: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com o sexo.



|                                                                                     |                |       |       |      |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|-------|------|------|------|
|  | Cirurgia (174) | (168) | (121) | (78) | (42) | (17) |
|                                                                                     | +Angioplastia  |       |       |      |      |      |
|  | Clinica (131)  | (118) | (88)  | (67) | (42) | (19) |

**Figura 19: Curva atuarial de sobrevida de acordo com a conduta "definitiva" adotada.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano

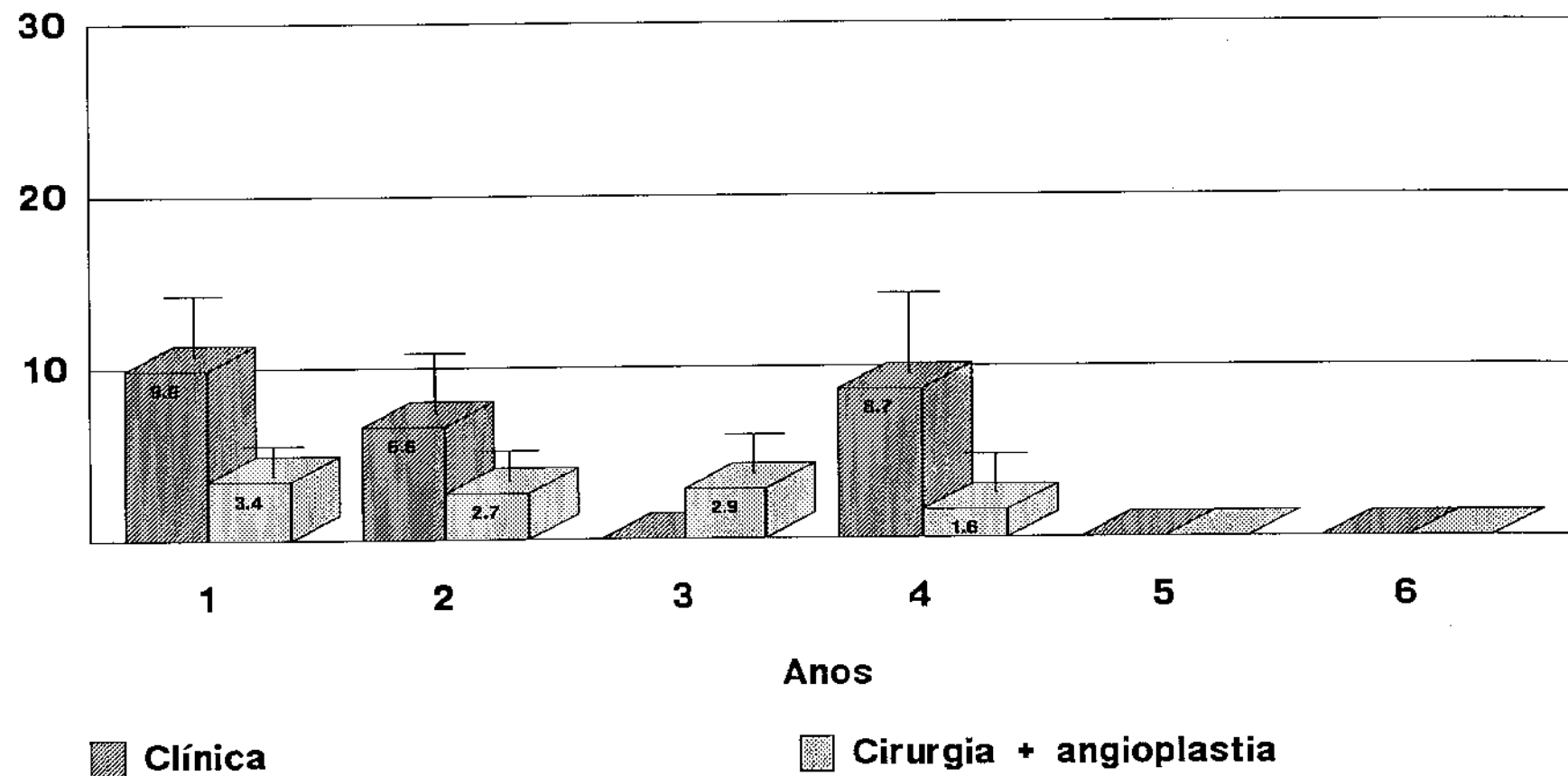
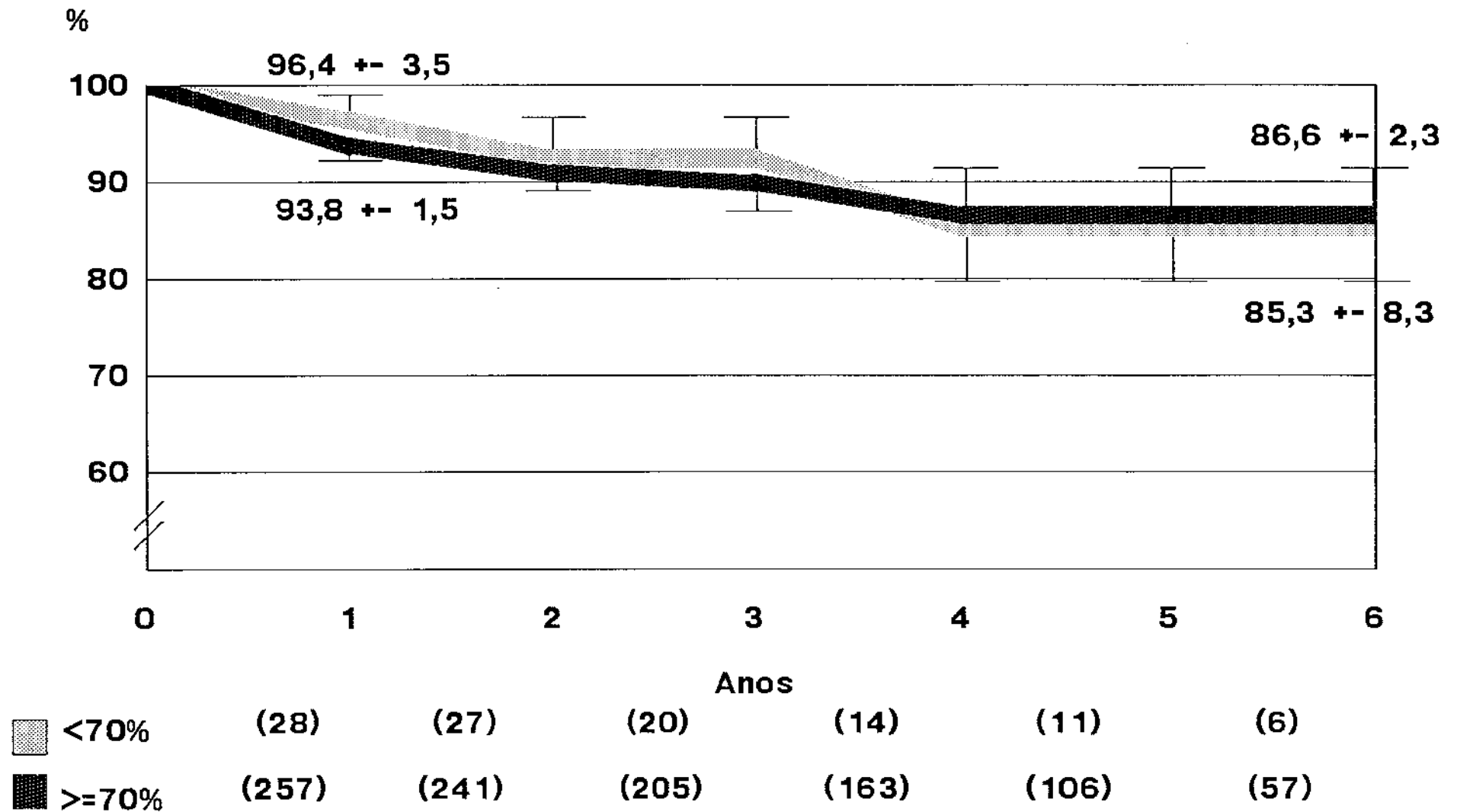


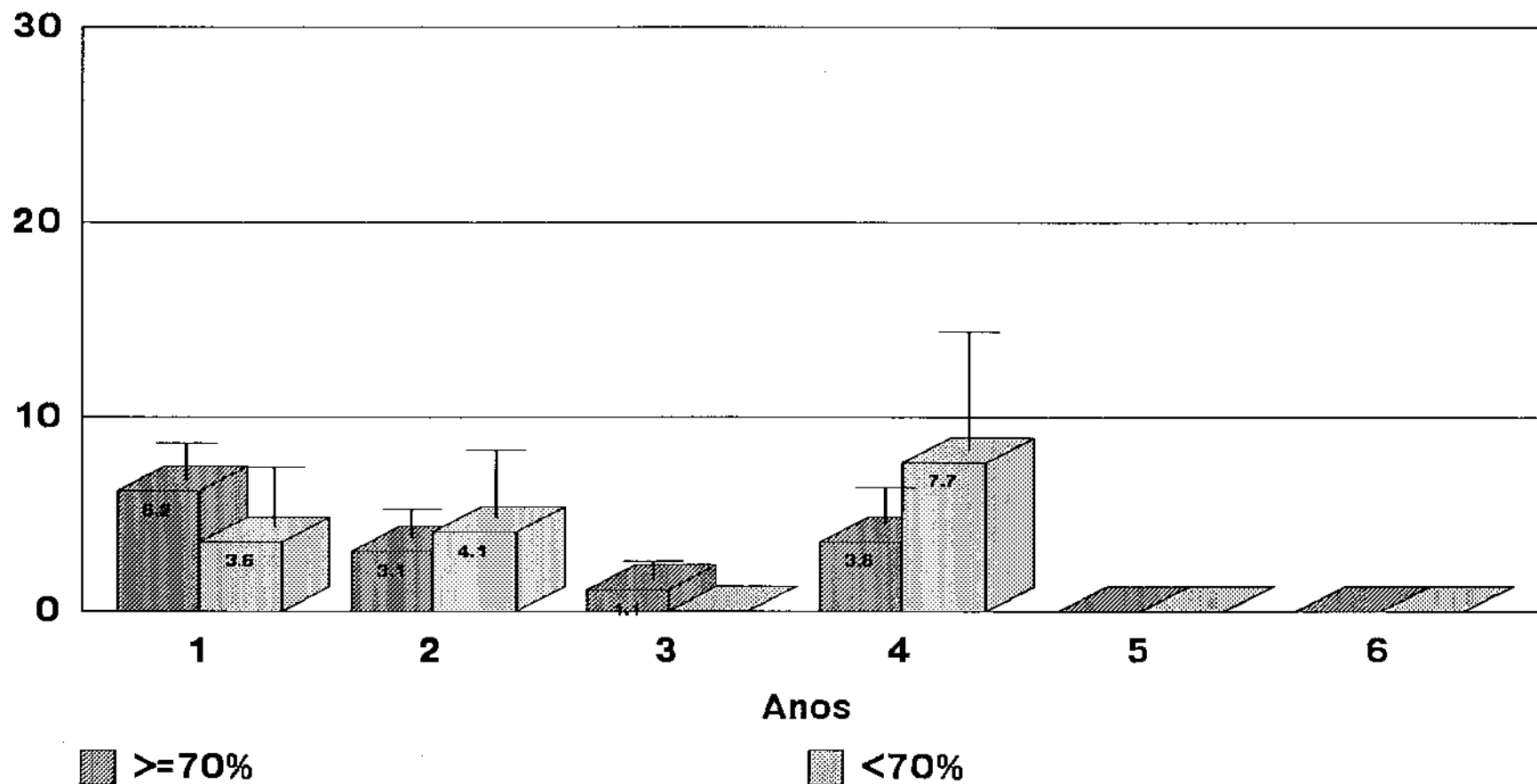
Figura 20: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com a conduta "definitiva" adotada.



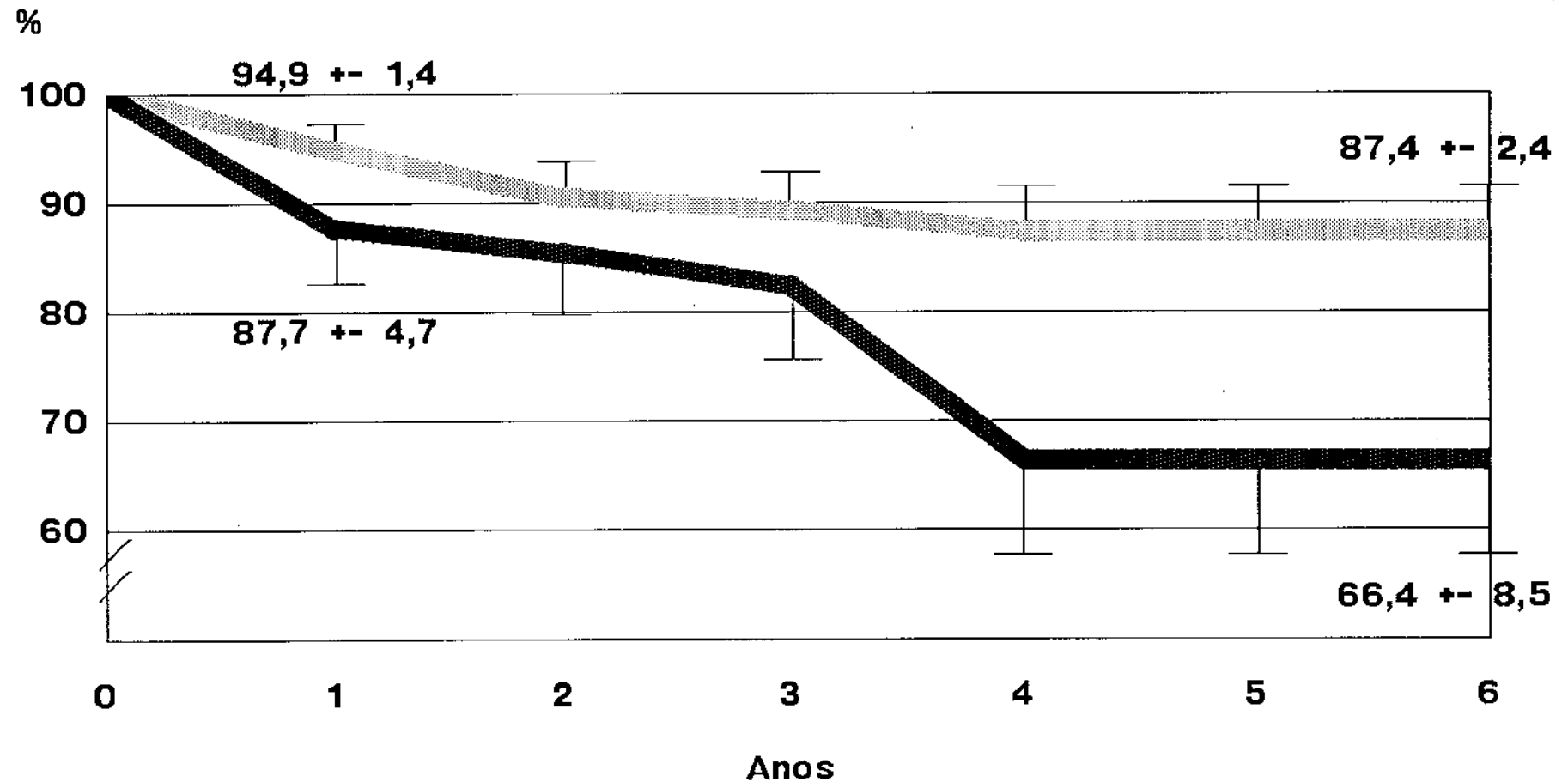
**Figura 21: Curva atuarial de sobrevida de acordo com o grau de obstrução residual da artéria coronária relacionada ao infarto.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano



**Figura 22:** Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com o grau de obstrução residual da artéria coronária relacionada ao infarto.



|                                                                                     |                |       |       |       |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|-------|-------|------|------|
|  | ≤65 anos (256) | (243) | (176) | (121) | (71) | (30) |
|  | >65 anos (49)  | (43)  | (33)  | (24)  | (13) | (6)  |

**Figura 23: Curva atuarial de sobrevida de acordo com a faixa etária.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano

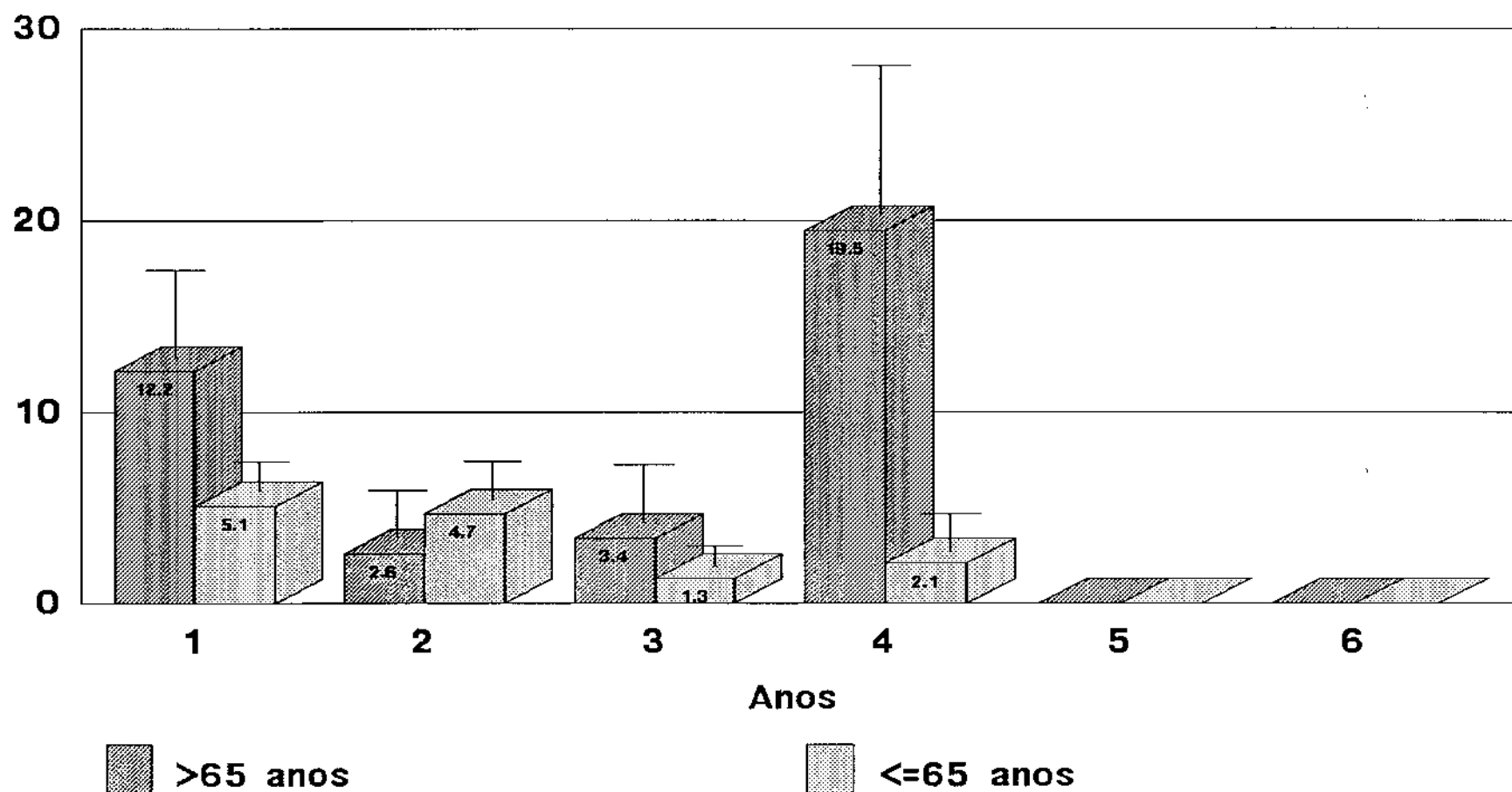
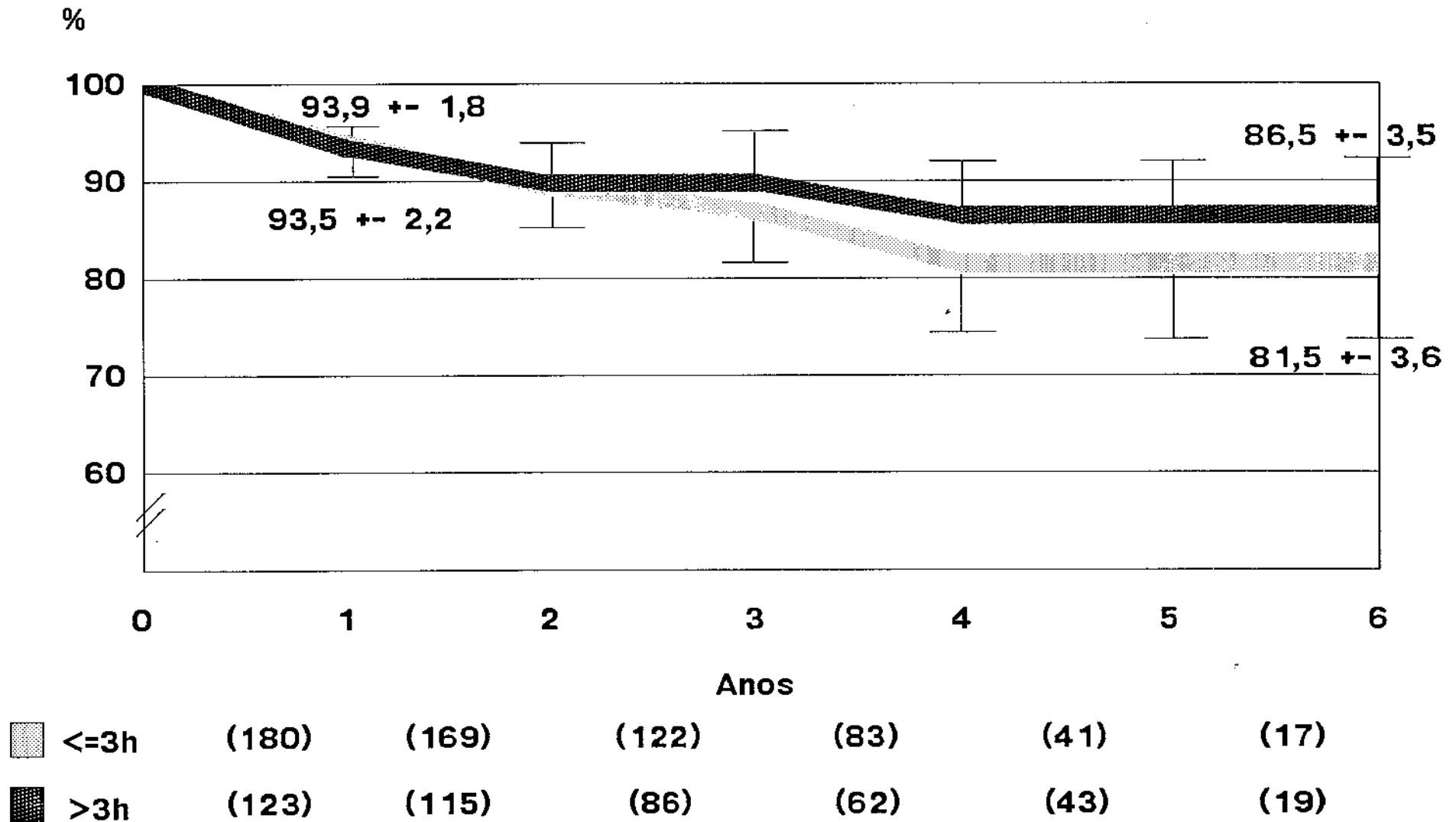


Figura 24: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com a faixa etária.



**Figura 25: Curva atuarial de sobrevida de acordo com o tempo entre o início da dor e o início da infusão de estreptoquinase.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo.

óbitos/100 pacientes-ano

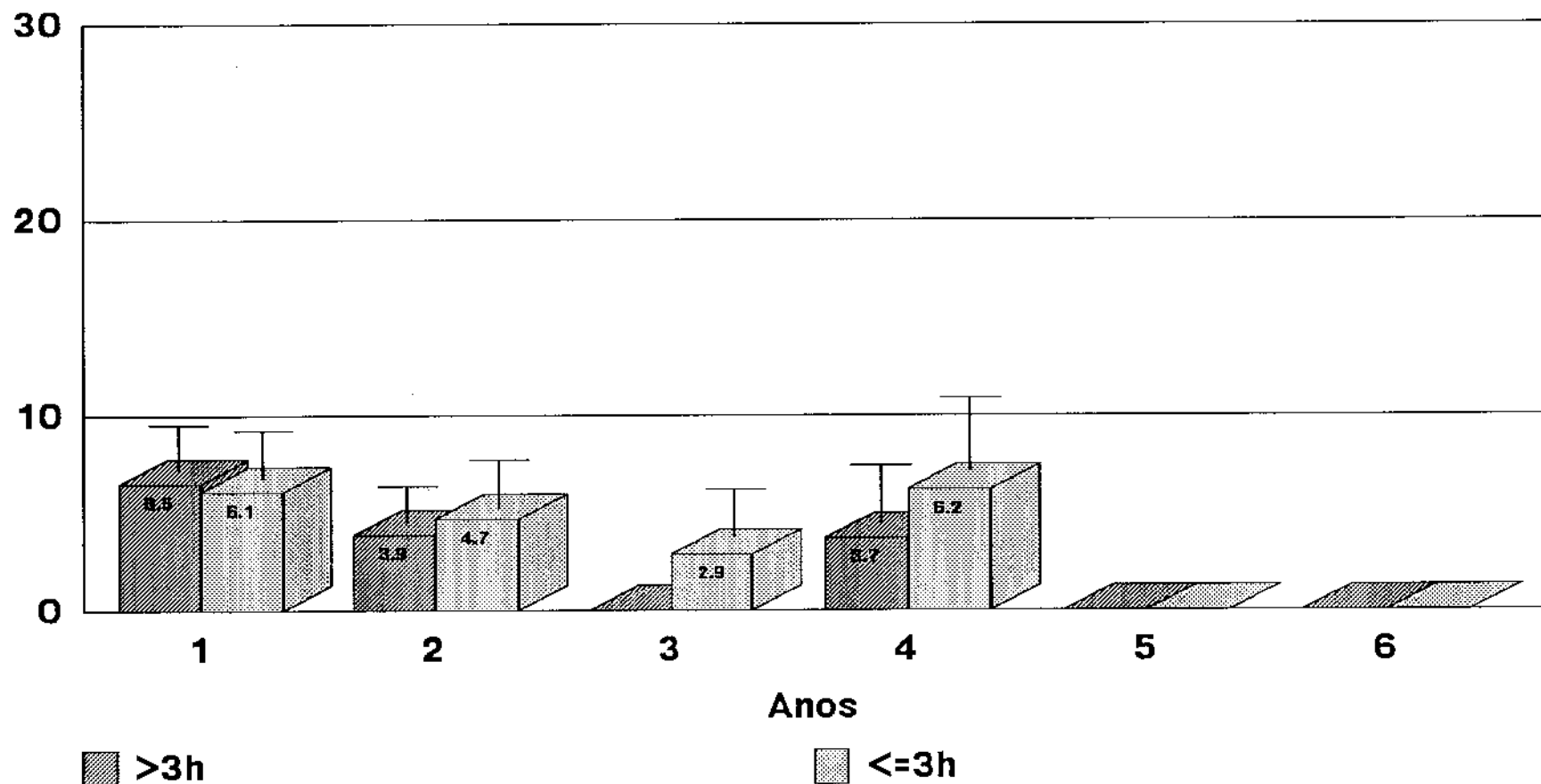
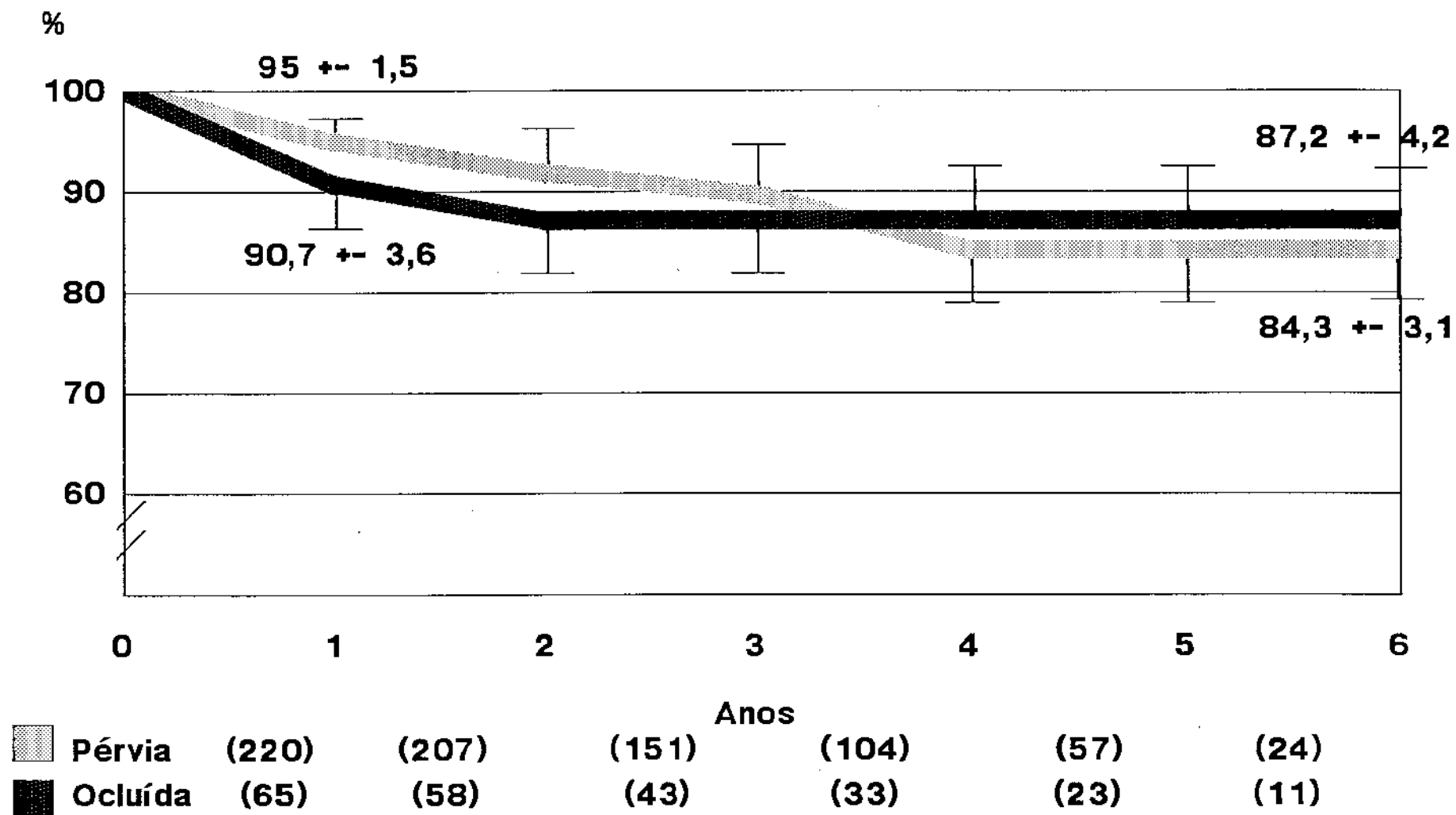
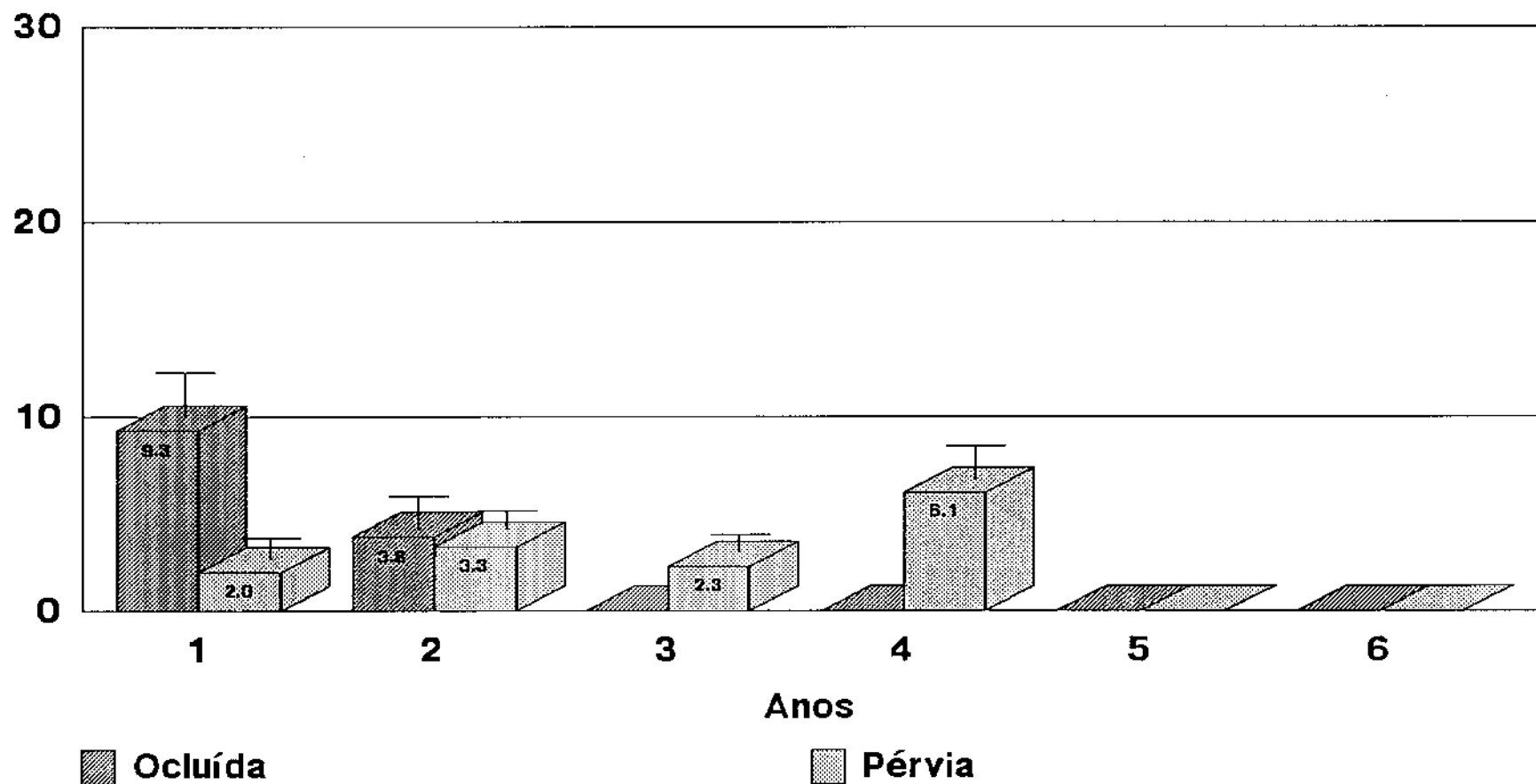


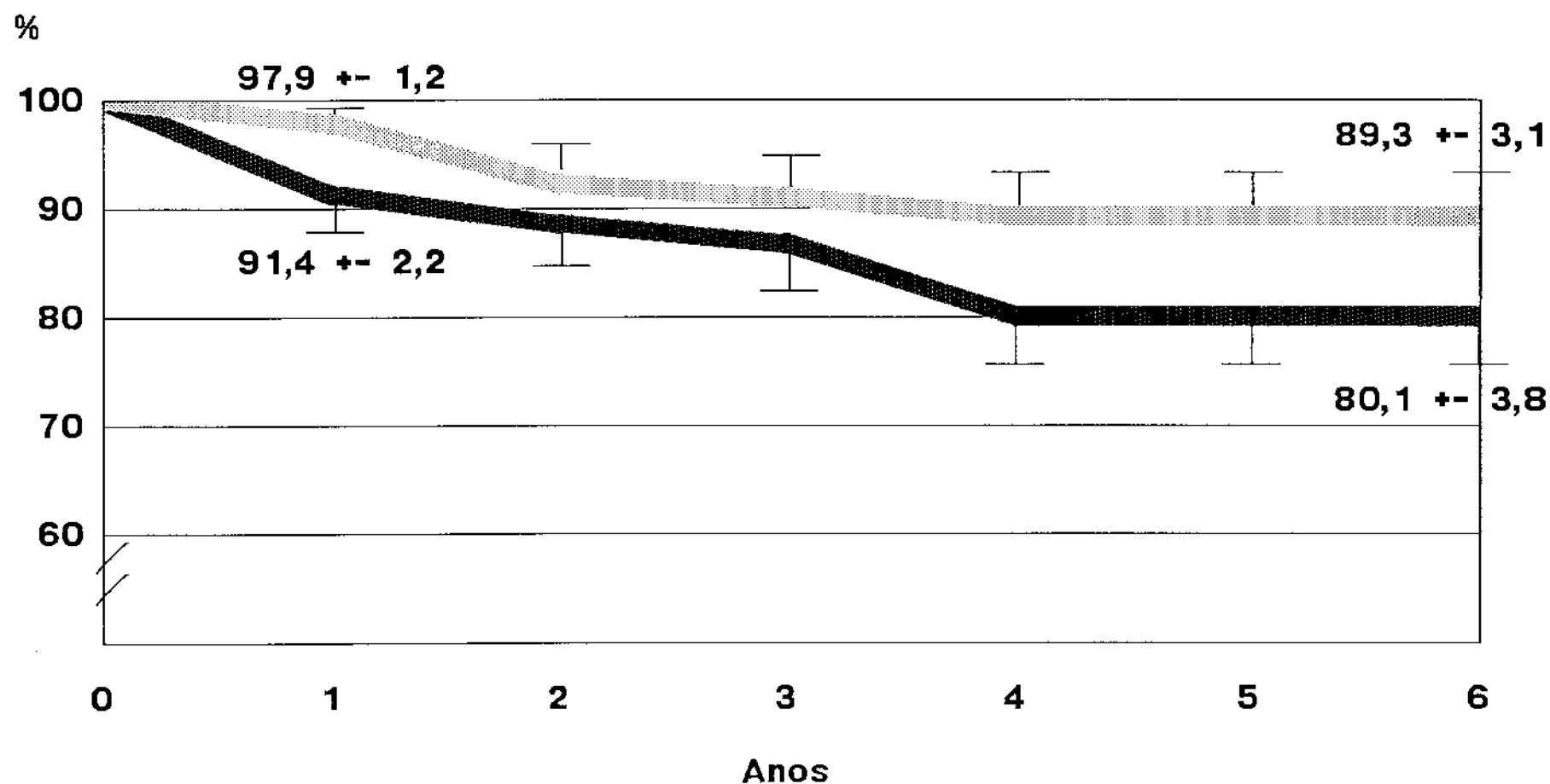
Figura 26: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com o tempo entre o início da dor e o início da infusão de estreptoquinase.



óbitos/100 pacientes-ano



**Figura 28: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com o estado da artéria coronária relacionada ao infarto.**



|          |       |       |       |      |      |      |
|----------|-------|-------|-------|------|------|------|
| Inferior | (141) | (138) | (95)  | (65) | (39) | (19) |
| Anterior | (162) | (148) | (114) | (80) | (45) | (17) |

**Figura 29: Curva atuarial de sobrevida de acordo com a localização eletrocardiográfica do infarto.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

óbitos/100 pacientes-ano

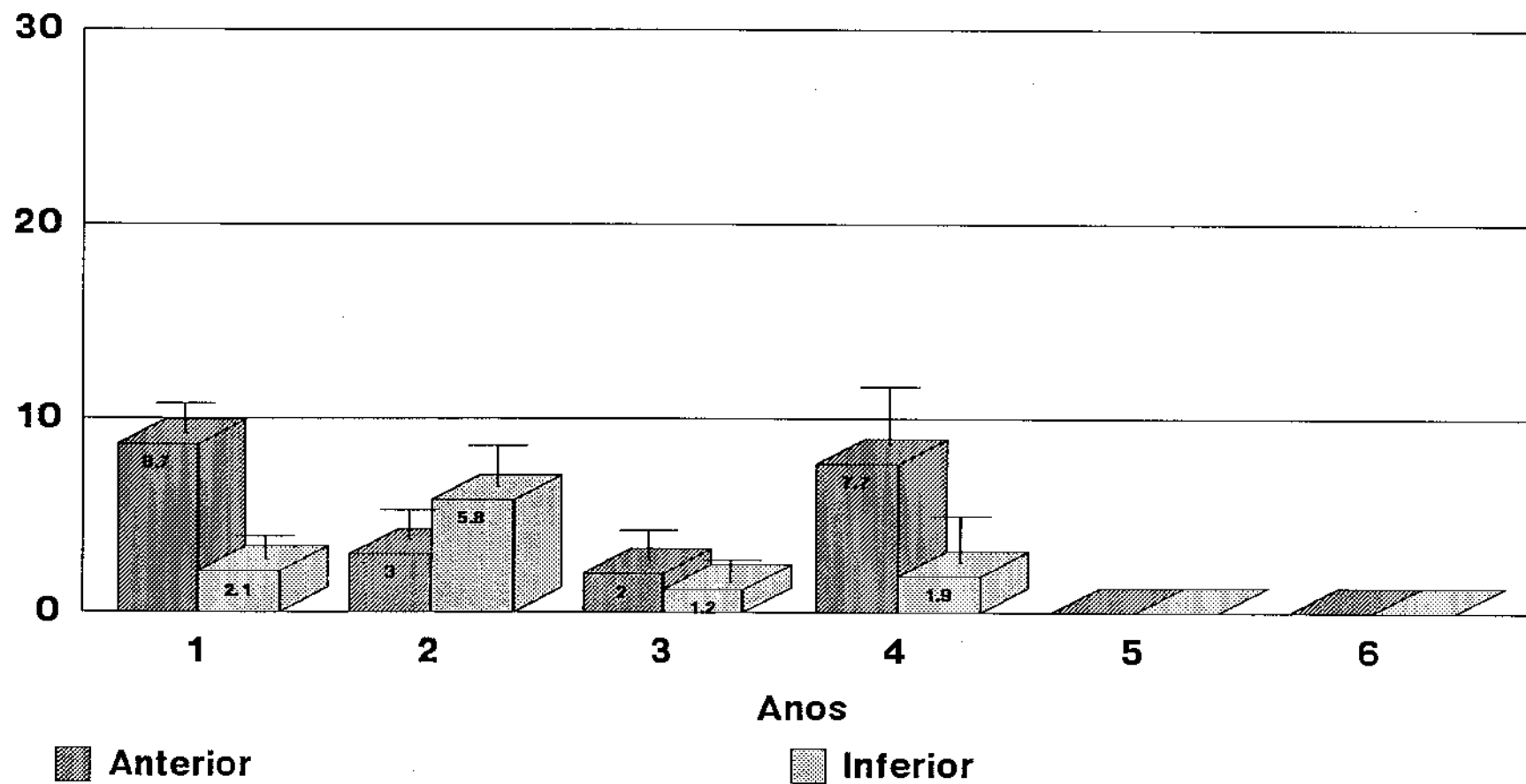
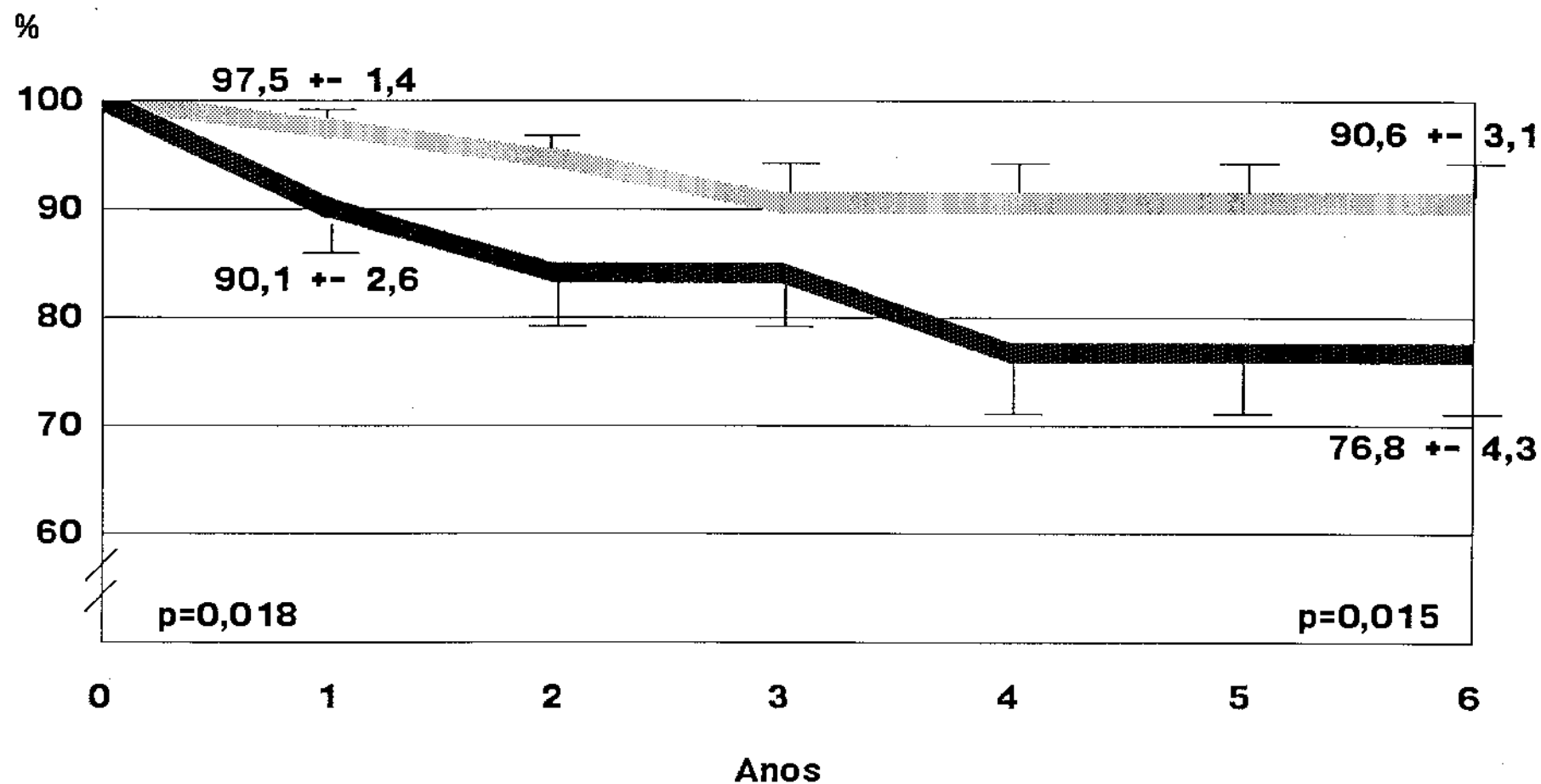


Figura 30: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com a localização eletrocardiográfica do infarto.

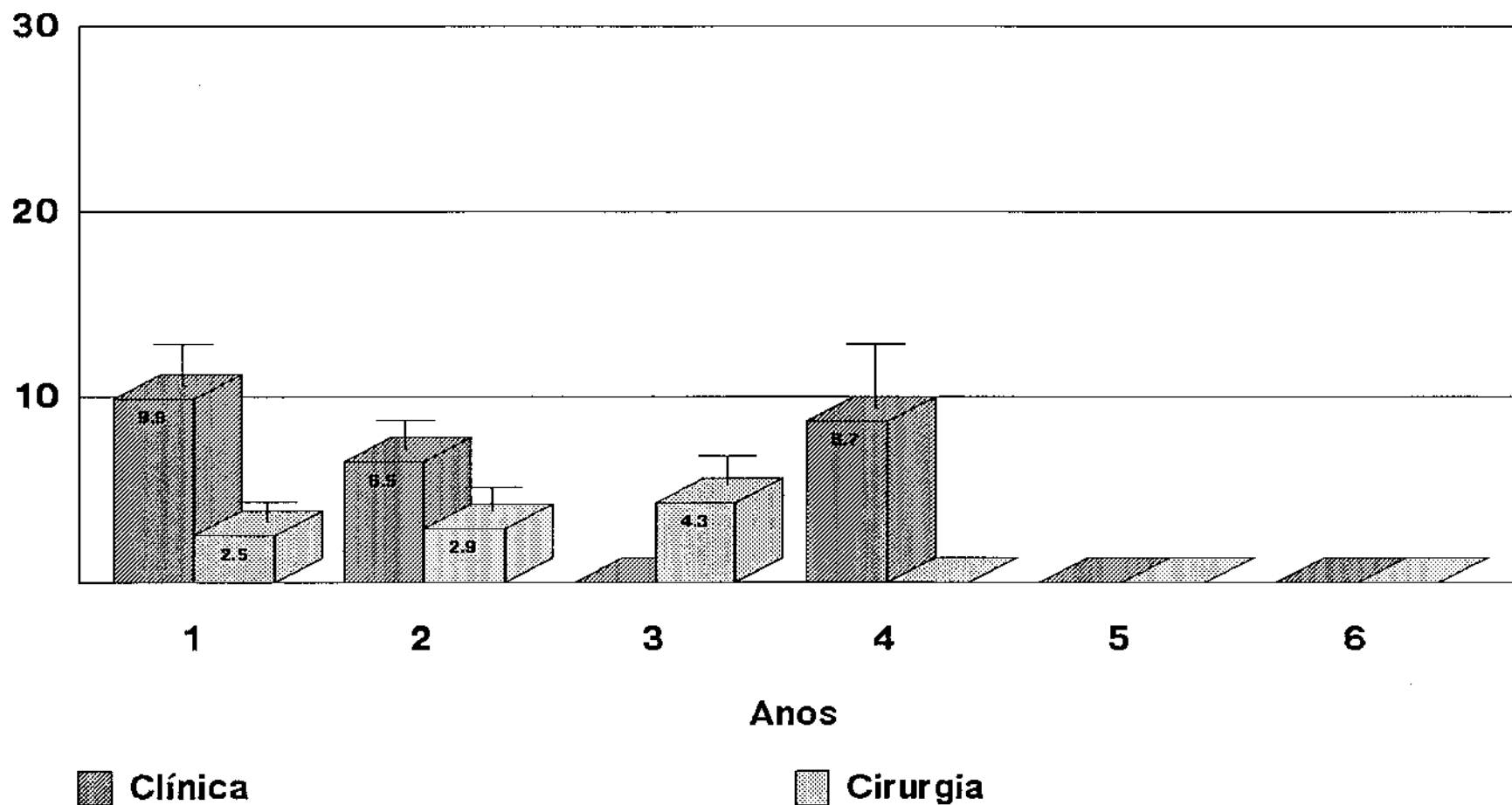


|                                                                                     |          |       |       |      |      |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|------|------|------|------|
|  | Cirurgia | (122) | (119) | (85) | (51) | (26) | (8)  |
|  | Clínica  | (131) | (118) | (88) | (67) | (42) | (19) |

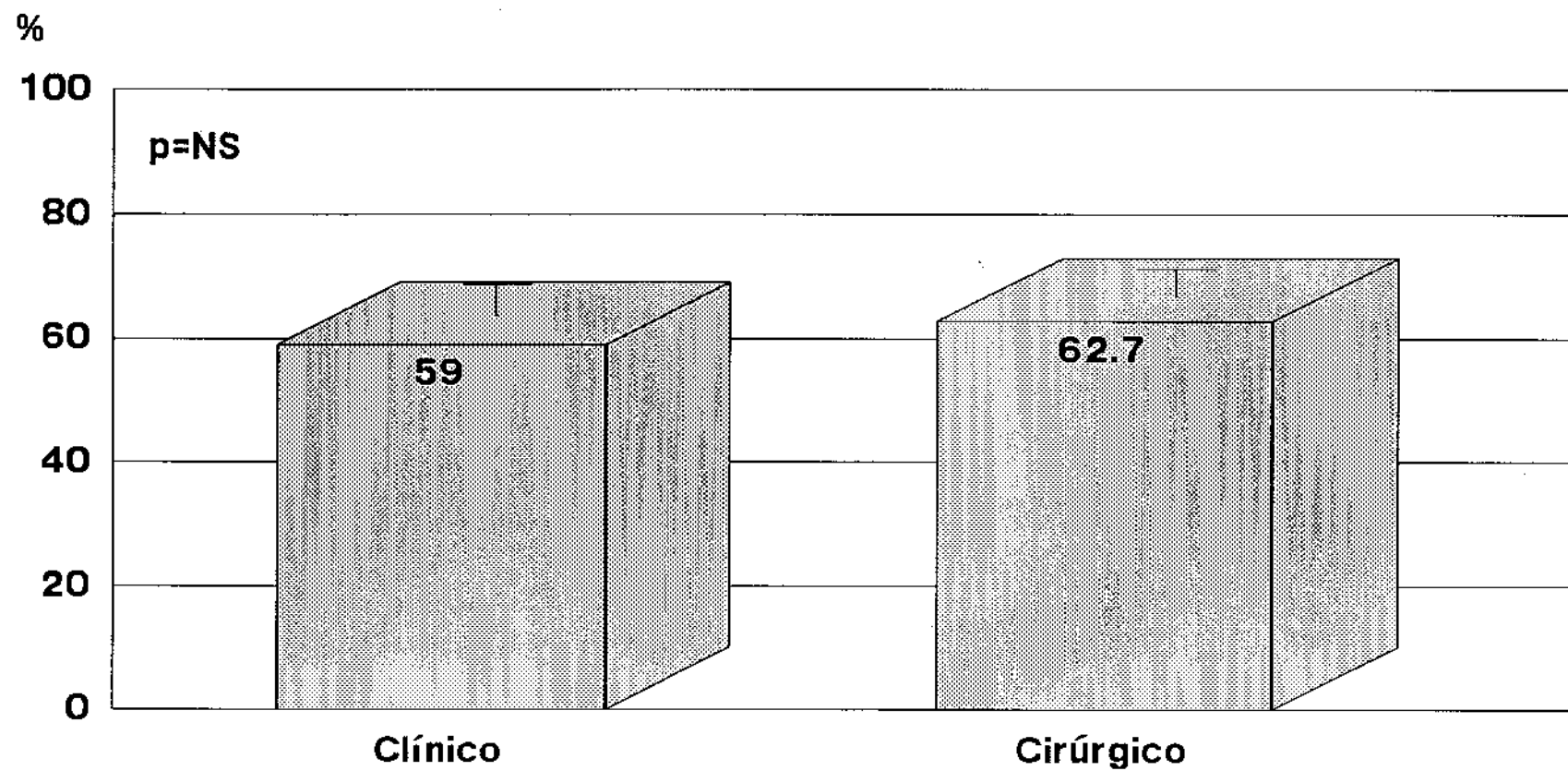
**Figura 31: Curva atuarial de sobrevida de acordo com a conduta "definitiva" clínica ou cirúrgica.**

Os números entre parênteses correspondem ao número de pacientes incluídos no início de cada intervalo de tempo

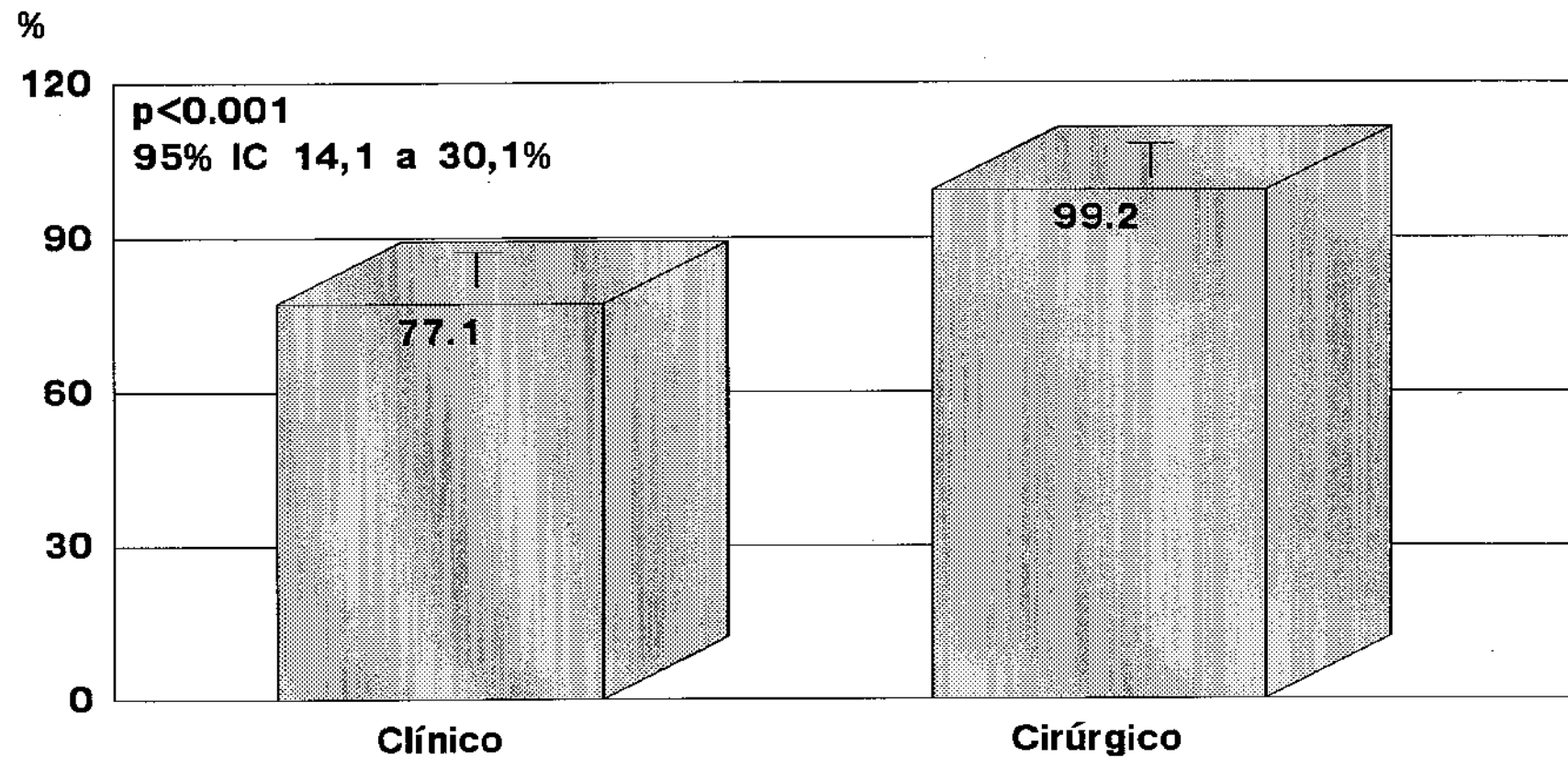
óbitos/100 pacientes-ano



**Figura 32: Incidência linearizada com a distribuição anual de óbitos de acordo com a conduta "definitiva" clínica ou cirúrgica.**

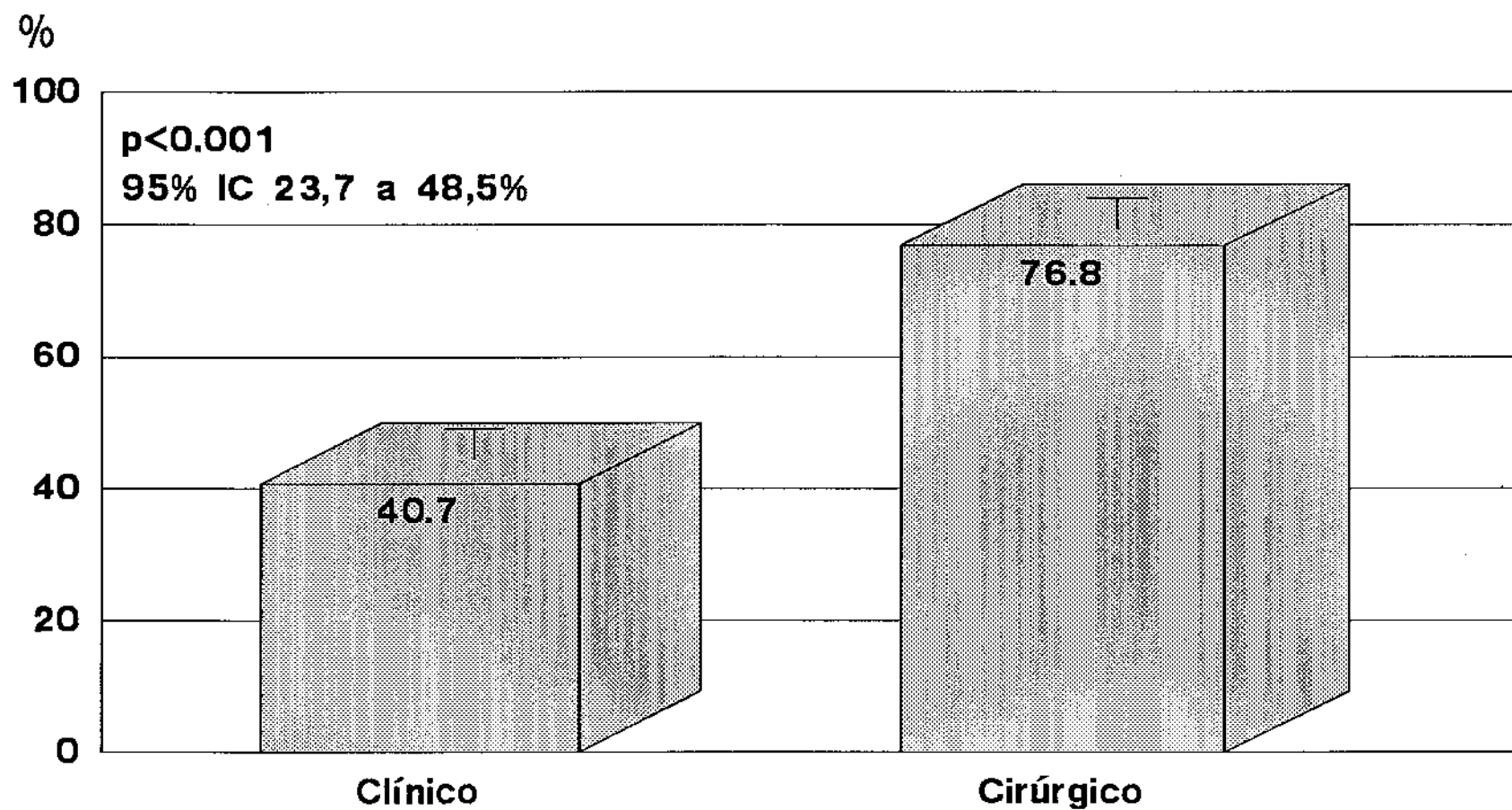


**Figura 33: Fração de ejeção média nos grupos clínico e cirúrgico.**



**Figura 34: Percentual de pacientes com obstrução da artéria relacionada ao infarto  $\geq 70\%$  nos grupos clínico e cirúrgico.**

IC= intervalo de confiança



**Figura 35: Percentual de pacientes multi-arteriais nos grupos clínico e cirúrgico**

IC=intervalo de confiança.

## **Apêndice**

Os números dentro das barras e "pizzas" utilizam ponto, ao invés de vírgula, porque o programa utilizado, de língua inglesa, só aceita este tipo de pontuação.

## SUMMARY

**Purpose** - To analyze, in patients with acute myocardial infarction submitted to intravenous streptokinase: a) variables that could influence the short (in-hospital phase) and late (up to six years) survival; b) the role of coronary artery bypass surgery as adjuvant to the fibrinolytic therapy.

**Patients and Methods** - 332 patients between 20 minutes and 6 hours of infarction evolution, with mean age of  $55.6 \pm 10$  years, were included in the study and submitted to 750,000 units of streptokinase in 15 minutes of infusion. The variables analyzed for correlation with survival were: left ventricular ejection fraction  $>50\%$  at contrasted ventriculography; absence of hypotension during or immediately after the drug infusion; CK-MB peak  $\leq 100$  IU/l; absence of previous infarction; absence of multivessel coronary artery disease; absence of in-hospital reinfarction; male sex; invasive treatment (surgery or angioplasty) adjuvant to the fibrinolytic; "culprit" coronary artery patent at coronariography; age  $\leq 65$  years; time between beginning of pain and beginning of streptokinase infusion  $\leq 3$  hours; residual obstruction  $<70\%$  at "culprit" coronary artery; inferior infarction location. The follow-up periods analyzed were: a) short (in-hospital phase); b) late: medium-term (first year) and long-term (up to six years). Finally, patients submitted to surgical revascularization procedure were compared with those maintained in clinical follow-up.

**Results** - a) In-hospital phase: significantly higher survival rates were obtained for patients with ejection fraction >50% (98 versus 86.9%,  $p=0.001$ , 95% CI=5.1 to 17.1%), with CK-MB peak  $\leq 100$  IU/l (95.5 versus 84%,  $p=0.009$ , 95% CI=3.8 to 19.1%), and with absences of hypotension (93.7 versus 72.4%,  $p<0.001$ , 95% CI=10.9 to 31.7%), previous infarction (93.4 versus 81.8%,  $p=0.02$ , 95% CI=2.9 to 20.3%), and multivessel coronary artery disease (98 versus 92.1%,  $p=0.037$ , 95% CI=1 to 10.8%), in relationship to those without such characteristics. By simple regression analysis, ejection fraction >50% ( $p<0.001$ ), CK-MB peak  $\leq 100$  IU/l ( $p=0.003$ ) and absences of hypotension ( $p<0.001$ ), previous infarction ( $p=0.009$ ), multivessel coronary artery disease ( $p=0.02$ ) and reinfarction ( $p=0.049$ ), were the variables that correlated significantly with survival. By multiple regression analysis, significant correlations were found for ejection fraction >50% ( $p=0.017$ ), and absences of hypotension ( $p=0.01$ ), multivessel coronary artery disease ( $p=0.032$ ) and reinfarction ( $p=0.037$ ); b) first year follow-up: the following variables correlated significantly with survival by log-rank analysis: ejection fraction >50% ( $p=0.0187$ ), invasive treatment ( $p=0.0028$ ), inferior infarction location ( $p=0.044$ ), absences of reinfarction ( $p=0.0451$ ) and previous infarction ( $p=0.0001$ ); c) sixth year follow-up: the same analysis showed significantly correlations for ejection fraction >50% ( $p=0.028$ ), age  $\leq 65$  years ( $p=0.0114$ ), invasive treatment ( $p=0.013$ ) and absence of previous infarction ( $p=0.0009$ ); d) comparison between clinical and surgical groups: the first, in relation to the second one, showed similar average ejection fraction (59% versus 62.7%,  $p=NS$ ), and clinical characteristics; it had, however, smaller risk according to the percentage of patients with residual obstruction  $\geq 70\%$  at the "culprit" coronary (77.1% versus 99.2%,  $p<0.001$ , 95% CI=14.1 to 30.1%), and with multivessel coronary artery disease (40.7% versus 76.8%,  $p<0.001$ , 95% CI=23.7 to 48.5%).

**Conclusions** - a) Correlation with survival: depending on the phase in which the data are analyzed, the variables may or may not present significant correlation with survival. Ejection fraction  $>50\%$  was the only variable that, in every phase, and by any kind of statistical analysis, correlated significantly with survival. Absence of previous infarction was near, not showing significance only by multiple regression analysis, at in-hospital phase. Invasive treatment (surgery/angioplasty) and absence of reinfarction showed significant correlations in two of the studied phases. Absences of hypotension and multivessel coronary artery disease, inferior infarction location, CK-MB peak  $\leq 100$  IU/l and age  $\leq 65$  years, showed significant correlations in only one of the analyzed phases. Male sex, residual obstruction  $<70\%$  and patency at the "culprit" coronary, time pain/infusion  $\leq 3$  hours, did not correlate with survival at any phase; b) surgical treatment, indicated basically by anatomical criteria, showed high survival rates, significantly higher, at medium and long-term follow-up, in relationship to those obtained for patients maintained under clinical treatment.