

# TRATAMENTO TROMBOLÍTICO DO ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO

## Terceira de três partes

H. MESQUITA GABRIEL, J.T.S. SOARES COSTA, TERESA J.J.B. SOARES-COSTA

Serviço de Cardiologia. Hospital de Santa Maria. Unidade de Cuidados Intensivos de Coronários de Arsénio Cordeiro. Faculdade de Medicina de Lisboa. Unidade de Cardiologia. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Lisboa

### RESUMO

IX - Terapêuticas adjuvantes.  
X - Recomendações  
XI - Conclusões.  
VIII- Bibliografia.

### SUMMARY

**Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. Third of three parts.**

IX - Adjuvant therapy.  
VI- Recommendations.  
VII- Conclusions.  
VIII- References.

### TERAPÊUTICAS ADJUVANTES

No sentido estrito, terapêutica adjuvante significa a terapêutica que secunda a acção do medicamento principal, mantendo ou melhorando o resultado alcançado pelo fármaco principal. Têm sido utilizados, como terapêuticas adjuvantes dos fármacos trombolíticos, meios farmacológicos, como a aspirina e a heparina, e meios mecânicos, como a angioplastia coronária.

**Aspirina.** A aspirina tem sido usada em numerosos estudos de trombolíticos, tendo sido o ISIS-2<sup>23</sup> o primeiro a analisar especificamente o efeito deste antiagregante plaquetar no EAM. A demonstração de redução significativa de mortalidade vascular às cinco semanas com aspirina (20%) e do seu efeito aditivo em combinação com SK (39%) (Fig 2), levou à generalização do seu uso. A administração prolongada de aspirina para além das

cinco semanas, foi associada a uma redução de mortalidade vascular (13%) e de *eventos* vasculares não fatais e fatais (23%), embora não da mortalidade<sup>112</sup>. O efeito benéfico, a simplicidade de administração, o baixo custo e a relativa ausência de efeitos secundários aconselham o uso de aspirina no EAM durante um período prolongado, excepto se existirem contra-indicações.

**Heparina.** O valor da heparina como tratamento adjuvante da terapêutica trombolítica é controverso. Vários ensaios angiográficos verificaram a melhoria da taxa de permeabilidade com a associação de heparina à aspirina e ao trombolítico<sup>56</sup>. Todavia, os resultados de três grandes ensaios clínicos, o GISSI-2 (45), o ISG<sup>46</sup> e o ISIS-3<sup>52</sup> não demonstraram benefício significativo sobre a mortalidade, o reenfarte ou a angina pós-enfarte com a adição de heparina à terapêutica trombolítica e à aspiri-

\* Resumo actualizado dos artigos citados na primeira parte.

na. Nestes estudos foi observado um aumento significativo de hemorragias *minor, major* e intracraniana. É importante notar que, no GISSI-2 e no ISIS-3, foi utilizada heparina por via subcutânea, administrada 4 a 12 horas após o início da terapêutica trombolítica. Pelo contrário, no estudo GUSTO<sup>47</sup>, a heparina foi administrada precocemente e por via subcutânea ou intravenosa associada à SK, não se demonstrando, igualmente, diferenças significativas de mortalidade ou de complicações. *Pode-se assim concluir que os benefícios da administração de heparina como terapêutica adjuvante da trombólise não estão demonstrados.*

**Angioplastia coronária** - A estenose residual após terapêutica trombolítica bem sucedida é habitualmente elevada, rondando cerca de 80%<sup>62</sup>. A angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) tem sido estudada como terapêutica adjuvante da trombólise no intuito de reduzir aquela estenose. Vários estudos avaliaram o efeito da PTCA em diversos momentos da evolução do EAM<sup>55,113-115</sup>. Desses estudos parece razoável concluir-se que não existe evidência de que a PTCA imediata seja vantajosa em relação à PTCA tardia (18 a 48 horas, 7 a 10 dias) ou à terapêutica convencional sem PTCA, a não ser que clinicamente indicada.

*Assim a PTCA parece indicada com tratamento adjuvante da trombólise só nos doentes com isquemia espontânea ou desencadeada por prova de esforço*<sup>55,113-115</sup>.

**Bloqueadores beta-adrenérgicos.** A administração intravenosa precoce de bloqueadores beta-adrenérgicos produziu uma redução da mortalidade hospitalar (13%) no estudo ISIS-1<sup>116</sup>, e a administração prolongada uma redução de mortalidade de cerca de 25%. A associação de um bloqueador beta-adrenérgico a um trombolítico foi estudada num único ensaio clínico que englobou apenas 1.398 doentes: O TIMI-II B<sup>118</sup>. Neste estudo não se observou diferença significativa na mortalidade e na fracção de ejeção pré-alta e às 6 semanas entre o grupo tratado de forma convencional e o grupo tratado com metoprolol, sendo, no entanto a ocorrência de reinfarto não fatal e isquemia recorrente menos frequente no grupo medicado com bloqueador beta-adrenérgico.

**Nitratos.** Uma meta-análise de seis ensaios clínicos aleatorizados de administração endovenosa de nitroglicerina a doentes com EAM, realizada por Yusuf et al, mostrou uma redução de mortalidade de cerca de 49% nos doentes do grupo de intervenção ( $p < 0,001$ )<sup>119</sup>. No entanto, dois grandes ensaios clínicos, os estudos GISSI-3<sup>120</sup> e ISIS-4<sup>121</sup>, utilizando nitroglicerina intravenosa seguida de transdérmica e mononitrato oral, respectivamente, não demonstraram redução de mortalidade com

aquela intervenção num número total de doentes superior a 75.000.

**Inibidores do Enzima da Conversão de Angiotensina (IECA).** O efeito dos IECA foi analisado em diversos estudos<sup>55,114,120-122</sup>. O GISSI-3<sup>120</sup> é um estudo com uma estrutura factorial 2x2, tendo sido os seus 19.394 doentes aleatorizados para receberem, durante 6 semanas, os seguintes esquemas terapêuticos: 1) lisinopril oral ou controle aberto; 2) nitratos (via intravenosa nas primeiras 24 horas e depois nitroglicerina transdérmica diariamente) ou controle aberto. Cerca de 72% dos doentes foram tratados com trombolíticos, 84% com aspirina e 31% com atenolol intravenoso. Ao fim de 6 meses de evolução verificou-se o seguinte:

a) Havia uma redução significativa da mortalidade no grupo lisinopril em relação ao grupo testemunha.

b) Não existiam diferenças significativas entre as mortalidades do grupo nitratos e do grupo controlo.

O ISIS-4<sup>125</sup> abrangeu 57.280 doentes com EAM confirmado ou suspeito que foram aleatorizados, com um projecto factorial 2x2x2, para as seguintes comparações principais: 1) captopril vs placebo; 2) mononitrato de libertação controlada vs placebo; 3) magnésio intravenoso vs controlo aberto. Todos os doentes foram tratados com aspirina e com um fármaco trombolítico. Ao fim de 35 dias verificou-se o seguinte:

a) A mortalidade do grupo magnésio era ligeiramente superior à do grupo placebo, embora a diferença não tivesse significado estatístico.

b) A mortalidade do grupo mononitrato era ligeiramente inferior à do grupo placebo, não sendo significativa a diferença.

c) A mortalidade do grupo captopril foi significativamente inferior à do grupo placebo (menos 4,6 mortes por 1.000 doentes).

Dos resultados dos ensaios clínicos atrás referidos pode-se concluir *que a administração de um IECA reduz significativamente a mortalidade dos doentes com EAM, o mesmo não acontecendo com os nitratos.*

## RECOMENDAÇÕES

### A - NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

As recomendações terapêuticas, especialmente as que têm risco para o doente, (como acontece com os trombolíticos) convém serem fundamentadas nos resultados de investigações rigorosamente controladas, embora se saiba que *therapeutic reports with controls tend to have no enthusiasm, and reports with enthusiasm tend to have*

no *control*<sup>123</sup>. A potência dos diversos estudos pode ser classificada em **níveis de evidência**, de I a V, de forma decrescente<sup>123</sup>:

**Nível I: Ensaios aleatorizados com erros falso-positivo (‡) baixo e falso-negativo (·) baixo (Potência elevada)** - Por *erro falso-positivo (‡) baixo* entende-se um ensaio *positivo* que demonstre um benefício estatisticamente significativo de um dado tratamento. Por *erro falso-negativo (·) baixo (potência elevada)* entende-se um ensaio *negativo* que demonstre que não houve efeito benéfico do tratamento, apesar do estudo englobar o número suficiente de doentes para excluir qualquer benefício clinicamente importante (isto é, tem um intervalo de confiança, a 95%, muito estreito).

**Nível II: Ensaios aleatorizados com erros falso-positivo (‡) alto e/ou falso-negativo (·) alto (Potência baixa)** - Por “erro falso-positivo (‡) alto” entende-se um ensaio com uma tendência positiva mas que não é estatisticamente significativa. Por “erro falso-negativo (·) alto (potência baixa)” entende-se um ensaio «negativo» que conclui que o tratamento não é eficaz, embora o número pequeno de doentes incluídos no estudo não possa excluir a possibilidade de um benefício clínico importante (isto é, há um intervalo de confiança, a 95%, muito largo).

**Nível III: Comparação entre grupos de doentes contemporâneos mas não aleatorizados, tendo um grupo recebido um dado tratamento e o outro não.**

**Nível IV: Comparação entre grupos de doentes não aleatorizados e não contemporâneos, tendo o grupo mais recente recebido o tratamento mas não o grupo mais antigo** (da mesma instituição ou da literatura).

**Nível V: Série de doentes.**

**Graus de recomendação** Conforme o nível de evidência dos estudos realizados sobre um problema particular, as recomendações resultantes podem-se classificar em três graus<sup>123</sup>.

**Grau A:** Fundamentada em pelo menos um e, se possível, mais de um ensaio aleatorizado de nível I.

**Grau B:** Fundamentada pelo menos em um ensaio aleatorizado de nível II.

**Grau C:** Fundamentada somente numa evidência dos níveis III, IV ou V.

## B - INDICAÇÕES DA TERAPÊUTICA TROMBOLÍTICA

Todos os doentes com EAM, excepto se existirem contra-indicações, devem ser tratados com fármacos trombolíticos por via intravenosa, pois esta terapêutica aumenta a probabilidade da sua sobrevivência a curto e a médio prazo. Esta recomendação de grau A baseia-se em cinco estudos

de nível I: três com a SK<sup>17,18,20,23</sup>, um com APSAC<sup>24,25</sup> e um com tPA<sup>29</sup>.

Os critérios de diagnóstico de provável EAM usados nos referidos estudos de nível I<sup>17,20,23,24,29</sup> foram os seguintes: 1) dor retroesternal com duração igual ou superior a 30 minutos; 2) elevação do segmento ST em pelo menos duas derivações:  $\geq 1$ mm nas derivações dos membros ou  $\geq 2$ mm nas derivações precordiais. Parece que os doentes com ECG normal<sup>17,23,29,37</sup> ou com depressão de ST<sup>17,29,37</sup> não beneficiam com o tratamento fibrinolítico, ao contrário ao que acontece com os que têm bloqueio do ramo<sup>23,37</sup>. Convém considerar o diagnóstico diferencial com pericardite aguda e dissecação aórtica, situações em que a terapêutica trombolítica está contra-indicada.

O trombolítico deve ser administrado o mais cedo possível, pois está provado existir uma relação inversa entre a redução da mortalidade e a duração do intervalo entre o início dos sintomas de EAM e o começo do tratamento. Esta recomendação de grau A alicerça-se em dois ensaios de nível I<sup>17,23</sup>. Os resultados de três estudos de nível I<sup>17,23,24,29</sup> permitem concluir que a administração de um trombolítico (SK, APSAC ou tPA) até à sexta hora de evolução de um EAM, reduz significativamente a mortalidade. No ISIS-2 verificou-se que a administração intravenosa de SK, até 12 horas após o início do quadro clínico de EAM, reduzia a mortalidade. Há evidência que os doentes que iniciam o tratamento de 6 a 24 após o início do EAM podem, ainda, beneficiar<sup>21,43</sup>, em especial se persiste ou reaparece a dor retroesternal característica. Os resultados de dois estudos de nível I<sup>23,25</sup> tornaram evidente que o tratamento fibrinolítico está indicado tanto nos enfartes anteriores como nos inferiores, nos doentes com ou sem enfarte prévio e nos doentes de qualquer idade, mesmo acima dos 70 anos.

A comparação directa da SK e tPA<sup>46,49</sup> e da SK, APSAC e tPA<sup>52</sup> não mostraram diferenças significativas na mortalidade. Contudo, os resultados do GUSTO<sup>47</sup> revelaram que a administração *acelerada* de tPA, em comparação directa com a administração da SK, reduzia significativamente a mortalidade dos doentes que foram tratados nas primeiras 4 horas de evolução. Em relação ao tPA, a SK e o APSAC provocam mais reacções alérgicas e hipotensão arterial, mas o tPA causa mais hemorragias cerebrais que a SK. *No momento presente, parece razoável se concluir que, para aumentar a sobrevivência dos doentes com EAM, é menos importante a escolha do fármaco trombolítico a utilizar do que a maior generalização do emprego do tratamento fibrinolítico, principalmente nas 6 primeiras horas de evolução do EAM*<sup>61</sup>.

## CONTRA-INDICAÇÕES PARA TERAPÊUTICA TROMBOLÍTICA

As contra-indicações absolutas e relativas do tratamento trombolítico são fundamentadas em dados de nível V<sup>56</sup>.

### Contra-indicações absolutas:

- a) Dissecção aórtica
- b) Pericardite aguda
- c) Hemorragias
- d) Possíveis anticorpos anti-SK (administrar rtPA)

### Contra-indicações relativas:

- a) Focos hemorrágicos potenciais: antecedentes de hemorragia cerebral, hemorragias nos últimos 6 meses; cirurgia, traumatismo, biópsia ou punção de um vaso não compressível nas últimas 4 semanas; retinopatia diabética; neoplasia intracraniana, hipertensão arterial acentuada (pressão sistólica > 200 e/ou diastólica > 120mmHg)
- b) Gravidez.
- c) Diátese hemorrágica.
- d) Neoplasia maligna.
- e) Disfunção hepática.

## TERAPÊUTICAS ADJUVANTES

**Aspirina.** Recomenda-se que seja administrada aspirina a todos os doentes com EAM (mas sem contra-indicações) tão cedo quanto possível. É uma recomendação de grau A (um estudo de nível I<sup>23</sup>). A aspirina poderá ser continuada durante anos (recomendação de grau B, estudo de nível II<sup>12</sup>).

**Bloqueadores beta-adrenérgicos.** A administração IV de bloqueadores beta-adrenérgicos, sem trombolítico associado, reduz significativamente a mortalidade de EAM (grau A; um estudo nível I<sup>16</sup>). É de prever que o seu uso concomitante com um trombolítico confira um benefício adicional sobre a mortalidade.

**Inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA).** Recomenda-se a administração precoce de um IECA (lisinopril ou captopril) na fase aguda do enfarte do miocárdio (dois estudos de nível I<sup>20,121</sup>, e a sua administração continuada nos doentes com evidência clínica ou objectiva de disfunção ventricular esquerda (três estudos de nível I<sup>124-126</sup>), por reduzirem significativamente a mortalidade.

**Heparina.** Três ensaios de nível I não demonstraram benefício sobre a mortalidade da terapêutica com heparina subcutânea, como adjuvante à SK<sup>45-47,52</sup>. No momento presente, os benefícios da heparina como terapêutica adjuvante da trombólise não são evidentes.

**Angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA).** A PTCA não é recomendada para redução da

mortalidade após trombólise (recomendação de grau A, três estudos de nível I). A PTCA parece indicada, como tratamento adjuvante da trombólise, nos doentes que desenvolvem isquemia espontânea ou após esforço. Permanece por estabelecer o valor potencial da angioplastia coronária nos doentes sem sucesso com trombólise ou nos pacientes com deterioração hemodinâmica acentuada<sup>55,113-115</sup>.

## CONCLUSÕES

O EAM constitui a segunda causa de morte em Portugal. Os principais motivos de morte no EAM são as arritmias ventriculares e a disfunção ventricular esquerda, tendo a importância da primeira sido reduzida com a criação das Unidades Coronárias. A minimização da disfunção ventricular tem sido baseada na reperfusão miocárdica por meios farmacológicos (trombólise) ou mecânicos (PTCA ou cirurgia coronária). Destes meios, a trombólise intravenosa foi o que entrou na rotina de tratamento do EAM, pois é rápida e fácil de administrar, não exigindo grandes recursos hospitalares.

A trombólise intravenosa, se efectuada nas primeiras horas de evolução do EAM, reduz a mortalidade a curto e a médio prazo. Todavia, é um tratamento subutilizado, sendo possivelmente o principal motivo a chegada tardia dos doentes às unidades de tratamento. Para reduzir esse atraso seria útil estabelecer programas com os seguintes objectivos:

- a) Educação do público para reconhecer os sintomas do EAM e procurar a assistência médica imediata.
- b) Optimização dos serviços de transporte, procurando reduzir o tempo de resposta e estabelecendo uma comunicação directa com as unidades hospitalares.
- c) Organização dos serviços de urgência, facilitando o transporte rápido para as unidades de tratamento e encurtando o tempo *door-to-needle*.
- d) Preparação das pessoas envolvidas nestes programas.
- e) O benefício da terapêutica trombolítica para os doentes com EAM é susceptível de ser aumentado, decorrendo investigações nas seguintes áreas: a) trombolíticos de terceira geração; b) antitrombinas específicas e fármacos antiplaquetares (hirudina em doses reduzidas, inibidores dos receptores glicoproteínas IIb-IIIa das plaquetas, etc.); c) marcadores não invasivos de reperfusão com elevada sensibilidade e especificidade, que permitam a detecção precoce de doentes com não reperfusão ou reoclusão, doentes estes que poderão beneficiar de novo tratamento trombolítico ou de PTCA.

## BIBLIOGRAFIA

1. FRIEDBERG CK E HORN H: Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA* 1939; 112: 1675-79.
2. DE WOOD MA, SPORES J, NOTSKES R et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-904.
3. FOX KAA, SAFFITZ JE E CORR PB: Fisiopatologia da Reperusão Miocárdica. In Sobel BE (ed.). *A Trombólise e o Coração*, Rio de Janeiro, Interlivros 1987, 31-47.
4. SCHAPER J E SCHAPER W: Reperfusion of ischemic myocardium: Ultrastructural and histochemical aspects. *J Am Cardiol* 1983; 1:1037-46.
5. SHERRY S: Appraisal of various thrombolytic agents in the treatment of acute myocardial infarction. *Am J Med* 1987;83 (sup. 2A):31-46.
6. BENEDICT CR, MUELLER S, ANDERSON HV, WILLERSON JT: Thrombolytic therapy: a state of the art review. *Hospital Practice* June 15, 1992:61-72.
7. BORY M, DJIANE P, JUHAN-VAGUE I: Les antithrombosants. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Paris) 1984, 11913A 10-12.
8. COLLEN D: On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowalski, Memorial lecture- Thomb. Haesmost 1980, 43(2) 77-89.
9. MACEDO TRA: Modificadores da hemóstase. In Garrett J e Osswald W (eds.). *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*, 2ª Ed, Porto, Porto Editora, 1986, 676-98.
- 9a. TOPOL EJ: Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy. Emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97:211-218.
10. Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial Study Group: Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial. Phase II results. A national cooperative trial. *JAMA* 1974; 229:1606-13.
11. CAILLAUD F: Thrombolytiques: la génération des chimères. *Médecine/Sciences* 1986; 2:568-72.
12. SOARES-COSTA JTS: Trombólise no enfarte agudo do miocárdio. Uma nova era no seu tratamento (Primeira de duas partes) *Rev Interno* 1994; 1:31-48.
13. FUSTER V, VERSTRATE M: Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In Braunwald E (ed). *Heart Disease*. Philadelphia WB Saunders Company 1997, pages 1809-42.
14. FLETCHER AP, SHERRY S, ALKJAERSIG N et al: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II. Clinical observation on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest* 1959; 38:111-19.
15. YUSUF S, COLLINS R, PETO R et al: Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Europ Heart J* 1985; 6:556-85.
16. SIMOONS ML, SERRUYS PW, BRAND M et al: Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. A randomized trial by the Interuniversity. Cardiology Institute in the Netherlands. *Lancet* 1985; 2: 578-81.
17. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinase nell' Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
18. GISSI: Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarctions: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2:871-4.
19. The I.S.A.M. Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986; 314:1465-71.
20. WHITE HD, NORRIS RM, BROWN MA et al: Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1987; 317:850-5.
21. KENNEDY JW, MARTIN GV, DAVIS KB, MAYNARD C, STADIUS M, SHEEHAN F, RITCHIE J: The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. *Circulation* 1988; 77:345-52.
22. ISIS Pilot Study Investigation. Randomized factorial trial of high-dose intravenous streptokinase, of oral aspirin and of intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Eur Heart* 1987; 8:634-42.
23. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
24. AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1:545-9.
25. AIMS Trial Study Group: Long-term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS study. *Lancet* 1990; 335:427-33.
26. IKRAM S, LEWIS S, BUCKNALL C et al: Treatment of acute myocardial infarction with anisoylated plasminogen streptokinase activator complex. *BMJ* 1986; 293:786-9.
27. The APSAC Multicenter Trial Center Group: The German multicenter trial of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62:437-51.
28. VAN DE WERF F, ARNOLD AER and the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (rt-PA): Intravenous tissue plasminogen activator and size infarction, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988; 297:2374-9.
29. WILCOX RG, VAN DER LIPPE G, OLSSON CG, JENSEN G, SKENE AM, HAMPTON JR for the ASSET Study Group. Trial of tissue plasminogen of mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of early thrombolysis (ASSET). *Lancet*, 1988; 2:525-30.
30. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after onset of myocardial infarction. *Lancet*, 1988; 1:203-8.
31. O' ROURKE M, BARON D, KEOGLS A et al: Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1988; 77:1311-15.
32. ARMSTRONG PW, BAIGRIE RS, DAILY PA et al: Tissue plasminogen activator: Toronto (TPAT): placebo-controlled randomized trial in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13:1469-76.
33. SUTTON JM, TOPOL EJ: Principles of thrombolytic therapy in myocardial infarction. In Singh BN, Dzau VJ Vanhoutte PM, Woosley RL (eds.) *Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. New York. Churchill Livingstone, 1994, 481-98.
34. CALLIF RM, MARCK DB, TOPOL EJ: Current and future randomized trials of acute coronary intervention. In *Acute Coronary Care in the Thrombolytic Era*. Callif RM, Marck DB, Wagner GS (eds.). Year Book Medical Publishers, Inc Chicago, 1988, 347-63.
35. FREIMAN JA, CHALMERS TC, SMITH H et al: The importance of beta, the type II error, and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial: Survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med* 1978; 229:690-4.
36. YUSUF S, PETO R, COLLINS R et al: Beta blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*, 1985; 27:335-371.
37. Fibrinolytic Therapy Trialist's (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311-22.
38. LEE KL, WOODLIEF LH, TOPOL EJ et al: Predictors of 30 days mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: Results from an international trial of 41.021 patients. *Circulation* 1995; 91:1659-67.
39. WILCOX RG, VAN DER LIPPE G, OLSSON CG et al: Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-months results from ASSET Study. *Lancet* 1990; 335:1175-8.
40. LENDERINK T, SIMOONS ML, VAN ES G-A et al. For the European Cooperative Study Group: Benefit of thrombolytic therapy is

- sustained throughout five years and is related to TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. *Circulation* 1995; 92:1110-6.
41. VERSTRAETE M, BERNARD R, BORY M et al: Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; 1:642-47.
  42. CHESEBORO JH, KNATTERUD G, ROBERTS R et al: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987; 76:142-54.
  43. WHITE HD, RIVERS JT, MASLOWSKI AH et al: Effect of intravenous streptokinase as compared with that of tissue plasminogen activator on left ventricular function after first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320:817-21.
  44. MAGNANI B for the PAIMS Investigators. Plasminogen Activator Italian Multicenter Study (PAIMS): comparison of intravenous recombinant single-chain human tissue-type plasminogen activator (rt-PA) with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:19-26.
  45. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 203-208.
  46. The International Study Group: In-hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336:71-75.
  47. The GUSTO Investigators: An International randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673-82.
  48. NEUHAUS K-L, TEBBE U, GOTTWIK M et al: Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) and urokinase in acute myocardial infarction: results of the German Activator Urokinase Study (GAUS). *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:581-87.
  49. PRIMI Trial Study Group: Randomized double-blind trial of recombinant pro-urokinase against streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 1:863-69.
  50. BASSAND J-P, CASSAGNES J, MACHECOURT J, LUSSON et al: Comparative effects of APSAC and rt-PA on infarct size and left ventricular function in acute myocardial infarction. A multicenter randomized study. *Circulation* 1991; 84:1107-17.
  51. ANDERSON JL, SORENSEN SG, MORENO FL et al: Multi-center patency trial of intravenous anistreplase compared with streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 126-40.
  52. ISIS-3 Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
  53. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics: Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995; 346:329-36.
  54. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators: A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337:1118-23.
  55. SOARES-COSTA JTS: Trombólise no enfarte agudo do miocárdio. Uma nova era no seu tratamento (Segunda de duas partes). *Rev Interno* 1994; 3: 175-222.
  56. CAIRNS JA, FUSTER V, KENNEDY JW: Coronary thrombolysis *Chest* 1992; 102/4 (supl): 4825-5075.
  57. CALIFF RM, WHITE HD, VAN DE WERF F et al. One-year results from the global utilization of streptokinase and tPA for occluded coronary arteries (GUSTO I) trial. *Circulation* 1996; 1233-38.
  58. ROBERTS R: La différence long-term benefit of one thrombolytic over another. *Circulation* 1996; 94:1203-5.
  59. AGNELLI G: The pharmacological basis of thrombolytic therapy. Agnelli G (ed). *Thrombolysis Yearbook* 1995: Amsterdam. Excerpta Medica, 53.
  60. WHITE HD: The importance of early reperfusion with thrombolytic treatment of acute myocardial infarction. *Excerpta Medica*. Amsterdam 1996, 22-24.
  61. RIDKER PM, O' DONNELL C, MARDER VJ, HENNEKENS CH: Large-scale trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: GISSI-2, ISIS-3 and GUSTO-1. *Annals Int Med* 1993; 119: 530-2.
  62. BRAUNWALD E: Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be expanded? (editorial). *Circulation* 1989; 79: 441-4.
  63. BRAUNWALD E: The open-artery theory is alive and well-again *N Engl J Med* 1993; 329:1650-52.
  64. GERSH BJ, ANDERSON JL: Trombólise e salvamento do miocárdio. Resultados de ensaios clínicos e paradigma animal. Paradoxal ou predizível? *Circulação* 1993; 13:476-89.
  65. FEYTER PJ, VAN FENIGE MJ, VAN DER WALL EE: Effects of spontaneous and streptokinase induced recanalization on left ventricular function in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67:1039-44.
  66. JEREMY RW, HACKWORTHY RA, BAUTOVICH G et al: Infarction artery perfusion and changes in left ventricular volume in month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 989-95.
  67. HOCHMAN JS, CHOO H: Limitation of myocardial infarction expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987; 75:299-306.
  68. FORCE T, KEMPER A, LEAVITT M, PARISI AF: Acute reduction in functional infarct expansion with late coronary reperfusion: Assessment with quantitative two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:192-200.
  69. BOURKE JP, RICHARDS DAB, ROSS DL et al: Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 780-88.
  70. MORENO FLL, KARAGOUNIS L, MARSHALL et al: Thrombolysis-related early patency reduces ECG late potentials after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 124: 557-564.
  71. TOUCHSTONE DA, BELLER CA, NYGAARD TW et al: Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in humans: A thomographic assessment using two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1506-13.
  72. MARINO P, ZANOLLA L, ZARDINI P, on behalf of Gruppo Italiano per lo Studio, Della Streptochiase nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1149-58.
  73. KURNIK PB, COURTOIS MR, LUDBROOK PB: Diastolic stiffening induced by acute myocardial infarction is reduced by early reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1029-35.
  74. BRANWALD E: Coronary artery patency in patients with myocardial infarction (Editorial). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1550.
  75. GERTZ SD; KALAN JM, KRAGEL AH et al: Cardiac morphologic findings in patients with acute myocardial infarction treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Coll Cardiol* 1990; 65: 533-59.
  76. MONTALESCOT G, FARAGGI M, DROBINSKI G et al: Myocardial viability in patients with Q wave myocardial infarction and no residual ischemia. *Circulation* 1992; 86: 47-55.
  77. SABIA PJ, POWERS ER, RAGOSTA M et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 1825-31.
  78. SABIA PJ, POWERS ER, JAYAWEEERA AR et al: Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction: a study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1992; 85: 2080-89.

79. NAYLER WG, ELZ JS: Reperfusion injury: Laboratory artifact or clinical dilemma? *Circulation* 1986; 74:215-21.
80. BRAUNWALD E, KLONER RA: Myocardial reperfusion: A double-edged word. *J Clin Invest* 1985; 76: 1713-16. Citado por 7.
81. LAFFEL GI, BRAUNWALD E: Thrombolytic therapy. A new strategy for treatment of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 710-14.
82. WEIL JY, MARKIS JE, MALAGOLD M, BRAUNWALD E: Cardio-vascular reflexes stimulated reperfusion of ischemia myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67:796-803.
83. CERCEK B, HORVAT M: Arrhythmias with brief, high-dose intravenous streptokinase infusion in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985; 6:109-13.
84. DE WOOD MA, SPORES J, NOTSKES R et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.
85. VERSTRAET M, ARNOLD AER, BROWER et al: Acute coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: initial patency and influence of maintained infusion on reocclusion rate. *Am J Cardiol* 1987; 60: 231-37.
86. The GUSTO Angiographic Investigators: The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
87. TOPOL EJ: Validation of the early open infarcted vessel hypothesis. *Am J Cardiol* 1993; 72: 40G-45G.
88. BASSAND JP: GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator in Occluded arteries): logic wins at last. *Eur Heart J* 1994; 15:2-4.
89. SMALLING RW, BODE C, KALBFLEISCH J et al: More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 2725-32.
90. BODE C, SMALLING RW, BERG G et al: Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double bolus reteplase (r-PA) and front-loaded "accelerated" alteplase (rt-PA) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94:891-8.
91. CALIFF RM: The GUSTO trial and the open artery theory. *Eur Heart J* 1997; 18 (sup F): F2-F9.
92. HOHNLOSER SH, ZABEL M, KASPER W et al: Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: Accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 44-49.
93. KLOOTWIJK P, COBBAERT C, FIORETTI P et al: Noninvasive assessment of reperfusion and reocclusion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 75G-84G.
94. KIRCHER BJ, TOPOL EJ, O'NEILL W, PITT B: Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 513-15.
95. CALLIF RM, O'NEILL W, STACK RS et al: Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 658-62.
96. BLUMGART HL, GILLIGAN R, SCHLESSINGER MJ: Experimental studies on the effect of temporary occlusion of coronary arteries. II. The production of myocardial infarction. *Am Heart J* 1941; 22: 374-89.
97. CASTAIGNE AD, HERVE C, DUVAL-MOULAIN AM et al: Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Coll Cardiol* 1989; 64:30A-33A.
98. SHOFER J, BUTTNER J, GENG G et al: Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1429-33.
99. Great Group: Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. *BMJ* 1992; 305:548-53.
100. WEAVER DW, CERQUEIRA M, HALSTROM AP et al: The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial of pre-hospital versus hospital initiated thrombolytic therapy. *JAMA* (in press).
101. The European Myocardial Infarction Project Group: Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *New Engl Med* 1993; 329:383-9.
102. EMERAS (Estudo Multicêntrico Estreptoquinase República da América del Sur) collaborative group: Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342:767-72.
103. LATE study group: Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66.
104. TIEFENBRUNN AJ, LUDBROOK PA: Coronary thrombolysis-it's worth the risk. *JAMA* 1989; 261: 2107-8.
105. ANTMAN EM for the TIMI 9A Investigators: Safety Report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9A Trial. *Circulation* 1994; 90:1624-30.
106. NEUHAUS K-L, VAN ESSEN R, TEBLE U et al. Safety observations from the pilot phase of the randomized r-hirudin for improvement of thrombolysis (HIT III) study. A study of the Arbeitsgemeinschaft leitender kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK). *Circulation* 1994; 90:1638-46.
107. ELLIOT JM, CROSS DB, CEDERHOLM-WILLIAMS S: Streptokinase titres 1 to 4 years after intravenous streptokinase. *Circulation* 1991; 84 (suppl 2):2:116.
108. REINER JS, LUNDERGAN CF, VAN DEN BRAND M et al. Early angiography cannot predict post-thrombolytic coronary reocclusion: observations from the GUSTO angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1439-44.
109. HONAN MB, HAREL FE, REIMER KA et al: Cardiac rupture mortality and timing of thrombolytic therapy: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:359-67.
110. ROLDÁN I, LÓPEZ-SENDÓN J, PERDIGÃO C et al: Causes of death after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 (supl 1): 154A.
111. GOLICOV A, ZWEREWA T, DYKUN J: Causes of death after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. In *Coronary Thrombosis; Intracardiac Thrombosis*, Pérez-Gómez F, Prentice CRM, Meyer J (eds) New York. Raven Press Ltd 1994, 139.
112. Antiplatelet trialists collaboration: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988; 296:320-31.
113. SOARES-COSTA JTS: Tratamento do enfarte agudo do miocárdio: a angioplastia coronária primária. *Rev Interno* 1995; 7:99-112.
114. GABRIEL H M, SOARES-COSTA JTS: Trombólise no enfarte agudo do miocárdio. *Rev Port Cardiol* 1996; 15:507-521.
115. GABRIEL H M: Angioplastia coronária na fase aguda do enfarte do miocárdio. *Acta Med Port* 1998; 325-331.
116. ISIS-I Collaborative Group. A randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2:57-66.
117. YUSUF S: Interventions that potentially limit myocardial infarct size: an overview of clinical trials. *Am J Cardiol* 1987; 60: 11-7.
118. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) study group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989; 320:618-27.
119. YUSUF S, COLLINS R, MACMAHON S et al: Effects of IV nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 1:1088-92.
120. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarto Miocardico. GISSI 3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:115-22.
121. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:669-85.
122. PFEFFER MA: ACE inhibition in acute myocardial infarction. Editorial. *N Engl J Med* 1995; 332:118-20.

123. SACKETT DL: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Arch Inter Med* 1986; 146:464-72.
124. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYÉ LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction—results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
125. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-8.
126. The TRACE study group. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol* 1994; 73; Suppl:44C-50C.
127. OHMAN EM, KLEIMAN NG, GACIOCH G et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with intergrilin in acute myocardial infarction: Results of a randomised, placebo-controlled, dose rasing trial. *Circulation* 1997; 95:846-54.