

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
MESTRADO EM MEDICINA INTERNA

CRITÉRIOS ELETROCARDIOGRÁFICOS DE REPERFUSÃO
CORONARIANA EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO
MIOCÁRDIO TRATADOS COM TROMBOLÍTICO

MESTRANDO: ROBERTO HENRIQUE HEINISCH
ORIENTADOR: PROF. ANTONIO SILVEIRA SBISSA
CO-ORIENTADORA: PROFa. YARA DOS SANTOS MEDEIROS

FLORIANÓPOLIS, SC.
1995

ROBERTO HENRIQUE HEINISCH

CRITÉRIOS ELETROCARDIOGRÁFICOS DE REPERFUSÃO
CORONARIANA EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO
MIOCÁRDIO TRATADOS COM TROMBOLÍTICO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção
do grau de Mestre. Curso de Mestrado em Medicina Interna,
Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina
Orientador: Prof. Antônio Silveira Sbissa
Co-orientadora : Profa. Yara dos Santos Medeiros

FLORIANÓPOLIS
1995

Dedicatória

**Para minha esposa Liana,
e para Larissa, minha filha.**

Sabedoria escondida é tesouro invisível,
Para que serve uma e outro ?
Eclesiástico 20,32.

Agradecimentos

Ao orientador, Prof. Dr. Antônio Silveira Sbissa, nosso professor durante a graduação, pelo incentivo na elaboração deste projeto.

A co-orientadora do trabalho, Profa. Dra. Yara dos Santos Medeiros, incansável revisora de cada linha deste. Com o seu rigor científico e a sua determinação, foi lapidado cada parágrafo.

Aos participantes do trabalho: Dr. Artur Barreto Filho, Dr. Marcos Flávio Ribeiro, Dr. Moacir Eduardo Kowalski e Dr. Odi José Oleiniski, que tornaram possível a sua realização.

Aos responsáveis pelo Serviço de Arquivo Médico do Instituto de Cardiologia, da Secretaria Estadual da Saúde, Sra. Gabriela e Sr. Renato, pelo auxílio na recuperação das informações.

Ao Prof. Dr. Carlos Garcia, chefe do Serviço de Cardiologia, pelo incentivo na carreira de docente.

Ao Dr. Antônio Felipe Simão, pelo primeiro impulso no caminho do estudo dos trombolíticos.

Ao Prof. Dr. Marcelo Haberback Modesto pelo primeiro incentivo na área da pesquisa.

Aos cardiologistas do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, que criaram a residência médica e tornaram possível a nossa formação nesta especialidade.

Aos professores do Curso de Mestrado em Medicina Interna.

À secretária Sra. Tânia Tavares, pela oportuna ajuda.

Ao Dr. Ercides Pfiffer e Prof. Dr. Othmar Bauer, pelos ensinamentos em clínica médica e principalmente pelo exemplo profissional que rege os nossos passos no cuidado dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Laércio Joel Franco, da Universidade Federal de São Paulo, pela gentileza de ter cedido o programa de computador para a análise das curvas “ROC” (Receiver Operating Characteristic).

À Josane Andrada, pela revisão ortográfica.

À Professora de Inglês Leonida Campestrini Kretzer, pela revisão do “Abstract”.

À Professora de Matemática da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Nelcy de Araújo Mendonça, pela orientação na análise das áreas dos trapézios.

E principalmente, aos meus pais, pela formação pessoal e pelo exemplo de vida que têm me dado.

SUMÁRIO

	LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	vii
	LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	x
	RESUMO.....	xii
1	INTRODUÇÃO.....	01
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	05
	2.1 A importância médica e social do infarto agudo do miocárdio.....	05
	2.2 A história da trombólise.....	06
	2.3 Testes diagnósticos de reperfusão.....	17
	2.4 O eletrocardiograma no infarto agudo do miocárdio.....	28
	2.5 O eletrocardiograma na reperfusão.....	30
	2.6 O problema que originou o trabalho.....	33
3	OBJETIVOS.....	37
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38
	4.1 Casuística.....	38
	4.2 A obtenção e a seleção do registro eletrocardiográfico.....	40
	4.3 Metodologia de reanálise dos eletrocardiogramas .	40
	4.4 A cineangiocoronariografia como padrão ouro do teste diagnóstico nos pacientes estudados	43
	4.5 Análise dos dados.....	46
5	RESULTADOS.....	51
	5.1 Dados clínicos da casuística total.....	51
	5.2 Amostra selecionada para a reanálise dos eletrocardiogramas..	52
	5.3 Amostra selecionada para a reanálise do cateterismo cardíaco.....	53
	5.4 Amostra selecionada para a comparação dos dados eletrocardiográficos com a patência aferida na coronariografia.....	56
	5.5 Variáveis estudadas na amostra selecionada	58
6	DISCUSSÃO.....	73
7	CONCLUSÕES.....	96
	ANEXOS.....	98
	ABSTRACT.....	108
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	109
	TERMO DE APROVAÇÃO.....	134

LISTA DE TABELAS

- I Estudos relacionados à monitorização do segmento ST como parâmetro de reperfusão miocárdica no IAM tratado com trombolítico..... 34
- II Características clínicas e critérios de reperfusão coronariana de pacientes com IAM tratados com estreptoquinase, selecionados para a reanálise dos eletrocardiogramas..... 53
- III Características clínicas e critérios de reperfusão coronariana de pacientes com IAM tratados com estreptoquinase, selecionados para a reanálise da cineangiocoronariografia.....55
- IV Artérias coronárias relacionadas ao IAM em pacientes tratados com estreptoquinase no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, segundo a opinião de dois observadores55
- V Grau de recanalização das artérias coronárias relacionadas ao IAM em pacientes tratados com estreptoquinase, no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, segundo a opinião de dois observadores 56
- VI Características clínicas e critérios de reperfusão coronariana de pacientes com IAM tratados com estreptoquinase, selecionados para a comparação dos dados do ECG e do cateterismo cardíaco.....58
- VII Frequência do grupo de derivações no ECG e da artéria na

	coronariografia relacionadas ao IAM em pacientes tratados com trombolítico.....	59
VIII	Valores médios (mm) das medidas do supradesnível do segmento ST nos ECG de pacientes com IAM e tratados com trombolítico.....	60
IX	Distribuição das frequências dos percentuais de alteração do segmento ST nos ECG seriados de pacientes com IAM tratados com trombolítico e a patência coronariana na angiografia.....	64
X	Valores percentuais da sensibilidade, especificidade, preditivos positivo e negativo e acurácia dos percentuais de alteração do segmento ST nos ECG seriados de pacientes com IAM tratados com trombolítico	66
XI	Distribuição da frequência dos intervalos dos percentuais de alteração do segmento ST nos ECG e os valores das <i>likelihood ratios (LHRi)</i> de pacientes com IAM, tratados com trombolítico, cuja patência coronariana foi aferida na angiografia	70
XII	Distribuição da frequência dos percentuais de alteração do segmento ST nos ECG de pacientes com IAM tratados com trombolítico e os seus respectivos valores das <i>likelihood ratios (LHR)</i> positivas e negativas para cada ponto de corte.....	71

LISTA DE FIGURAS

- 1 Exames selecionados para o estudo cineangiocoronariográfico..... 54
- 2 Pacientes selecionados para a comparação dos dados do ECG
com os do cateterismo cardíaco..... 57
- 3 Valores médios das medidas seriadas do supradesnivelamento do
segmento ST em pacientes com IAM tratados com trombolítico..... 61
- 4 Distribuição dos valores da fração de alteração do segmento ST
entre os ECG 1 e 2, ECG 1 e 3, ECG 2 e 3 dos pacientes com
IAM, tratados com trombolítico e a patência aferida no
cateterismo..... 63
- 5 Distribuição de pacientes com IAM, de acordo com a patência
coronariana e os percentuais de alteração do segment ST..... 64
- 6 Distribuição de pacientes com IAM de acordo com a patência
coronariana e os percentuais de alteração do segmento ST. Os
valores dos percentuais foram obtidos da análise dos ECG 1
(início) e dos ECG 3 (24 horas pós terapia trombolítica)..... 65
- 7 Curvas “ROC “ dos percentuais de alteração do segmento ST de
pacientes com IAM, tratados com trombolítico..... 68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	- Acurácia
ACC/AHA	- American College of Cardiology/ American Heart Association
APSAC	- Complexo plasminogênio-estreptoquinase acilado ativado
ARI	- Artéria Relacionada ao Infarto
Bat-PA	- Ativador do plasminogênio derivado da saliva do morcego
CK-MB	- Fração MB da creatinofosfoquinase
CX	- Artéria coronária circunflexa
E	- Especificidade
ECG	- Eletrocardiograma
EMERAS	- Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de Américas del Sur
EQ	- Estreptoquinase
FDA	- Food and Drug Administration
FN	- Falso Negativo
FP	- Falso Positivo
Fralt	- Fração de alteração do segmento ST
GISSI	- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico
GUSTO	- Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded arteries
IAM	- Infarto Agudo do Miocárdio
IC 95%	- Intervalo de Confiança de 95%
ISAM	- Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction
ISIS	- International Study of Infarct Survival

iv	- intravenoso
LATE	- Late Assessment of Thrombolytic Efficacy
LHR	- Razão de verossimilhança
LHRi	- Razão de verossimilhança do intervalo
mm	- Milímetro
n	- Número de pacientes
Palt	- Percentual de alteração do segmento ST
PET	- Tomografia de Emissão de Pósitrons
r	- Coeficiente de correlação
RAPT	- Ridogrel versus Aspirin Patency Trial
RMN	- Ressonância Magnética Nuclear
ROC	- Receiver Operating Characteristic
S	- Sensibilidade
TAMI	- Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction
TIMI	- Thrombolysis In Myocardial Infarction
t-PA	- Ativador tecidual do plasminogênio
UFSC	- Universidade Federal de Santa Catarina
VN	- Verdadeiro negativo
vo	- via oral
VP	- Verdadeiro positivo
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo

RESUMO

Os objetivos deste estudo foram i) analisar os dados clínicos, eletrocardiográficos e cineangiocoronariográficos de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), admitidos na unidade coronariana do Instituto de Cardiologia (São José - SC) e tratados com estreptoquinase e ii) avaliar se a variação do supradesnivelamento do segmento ST nos eletrocardiogramas (ECG) obtidos antes, ao final e em 24 horas após o tratamento, seria útil como critério não invasivo de reperfusão da artéria relacionada ao infarto. No período de dezembro de 1987 a dezembro de 1992, foram selecionados 262 pacientes com IAM para a terapia trombolítica. Os registros eletrocardiográficos seriados obtidos antes, no final e em até 24 horas após o tratamento com estreptoquinase foram avaliados e comparados com os dados coronariográficos - o teste padrão ouro. A medida da variação do segmento ST nos diversos tempos foi expressa através das frações e percentuais de alteração (Palt 1, 2 e 3). Os resultados do estudo são apresentados em termos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, acurácia, curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e razões de verossimilhança (*LHR*). Os dados quantitativos foram apresentados pela média \pm e.p.m. . Foram selecionados 120 pacientes, em 27 não foi constatada a reperfusão. Na fase hospitalar ocorreram 16 óbitos (6,1%). A predição da patência coronariana estimada com uma redução igual ou superior a 10% na elevação do segmento ST ao final do tratamento trombolítico (Palt 1) teve uma sensibilidade de 58% e uma especificidade de 67%. A análise dos ECG mostrou que um decréscimo igual ou superior a 70% da elevação do segmento ST em até 24 horas após o tratamento (Palt 2) teve uma sensibilidade de 61% e uma especificidade de 70% para a predição da reperfusão. O estudo sugere que, na amostra selecionada, a estimativa da redução na elevação do segmento ST tem um valor limitado para a predição da patência da artéria coronária em pacientes com IAM tratados com trombolítico. O grau de alteração do segmento ST que poderia ser considerado como critério diagnóstico para a reperfusão foi $\geq 10\%$ para o Palt 1 e $\geq 70\%$ para o Palt 2. É sugerida a aplicação dos critérios eletrocardiográficos estudados em outros intervalos de tempo.

INTRODUÇÃO

A introdução do trombolítico no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) determinou uma dramática mudança no manejo dessa doença e um crescente número de pacientes tem se beneficiado dessa forma de terapia (Gersh e Anderson, 1993). Os avanços da cardiologia intervencionista, que dispõe atualmente de poderosas ferramentas para a terapêutica, também contribuíram para o aperfeiçoamento no atendimento dessa situação clínica (Riessen e Isner, 1994; Mitchel et al., 1995). Também os conhecimentos de biologia molecular e celular estão transformando nosso entendimento nos mecanismos subjacentes das doenças (Sobel, 1993). O cardiologista moderno está conhecendo mais os componentes específicos das células que controlam e modulam a expressão genética de seus constituintes e que determinam propriedades distintas (Sobel, 1993). A partir destas considerações visualiza-se uma transformação na cardiologia. Novas abordagens serão necessárias para o treinamento dos clínicos, dos investigadores e dos estudantes para melhor utilização dos recursos disponíveis e atendimento adequado das necessidades dos pacientes (Sobel, 1993).

Nos países desenvolvidos, as doenças cardiovasculares constituem a primeira causa de óbito na população adulta (Braunwald et al., 1992; Gillum, 1993). Dentre as enfermidades cardiovasculares, a doença isquêmica do coração e as doenças cerebrovasculares são as que mais freqüentemente levam ao óbito (Guimarães, 1992; Chor et al., 1995). A incidência e a prevalência da doença

isquêmica cardíaca são reconhecidamente elevadas em nosso meio (Prado, 1989). O IAM, uma das manifestações deste grupo de doenças, é causa de fatalidade e de diminuição tanto da expectativa como da qualidade de vida (Braunwald, 1992; Glasziou et al., 1994).

O tratamento do IAM evoluiu ao longo dos anos, proporcionando aos pacientes uma maior sobrevida (Baruzzi, 1994). Durante décadas o médico que assistia pacientes com IAM, à beira do leito, tentou evitar a progressão da necrose miocárdica (Yusuf et al., 1990). Não havia uma terapêutica voltada para a causa (ACC/AHA, 1990). A partir da aceitação da oclusão trombótica da artéria coronária como substrato fisiopatológico do IAM (DeWood et al., 1980) foram validadas as estratégias de intervenção como a trombólise mecânica (Rentrop et al., 1981) ou farmacológica (Schroeder et al., 1983).

O Instituto de Cardiologia de Santa Catarina introduziu a utilização da estreptoquinase (EQ), intravenosa (i.v.), no IAM em dezembro de 1987 (Heinisch et al., 1988). Ao longo destes sete anos, com a análise da experiência local (Heinisch et al., 1988; 1989a) e com os resultados dos vários estudos multicêntricos (GISSI, 1986; ISIS 2, 1988; GISSI 2, 1990; ISIS 3, 1992) novos conhecimentos foram incorporados na rotina desse serviço.

Documentar esta experiência, como vinha ocorrendo em outros serviços (Nicolau et al., 1988) foi um objetivo desde o primeiro caso (Heinisch et al., 1988). Avaliar os resultados obtidos tornou-se uma exigência científica. Nesse processo de aprendizado, as perguntas foram se multiplicando. A casuística, embora pequena, passou a representar a fotografia do que ocorreu em nosso

serviço. Cientes das limitações, procurou-se identificar um alvo para estudo. Neste período, também, multiplicaram-se os locais no interior do Estado de Santa Catarina que passaram a administrar a EQ. Nas reuniões científicas promovidas pela Sociedade Catarinense de Cardiologia, muito se discutiu sobre as dificuldades de documentação da reperfusão miocárdica, principalmente onde não havia Serviço de Hemodinâmica. Embora já houvesse na literatura vários relatos acerca dos parâmetros não invasivos de recanalização coronariana no IAM, notava-se a disparidade dos resultados e a necessidade de analisar a nossa casuística, determinando o início do presente trabalho.

Na revisão bibliográfica adiante exposta, procurou-se rever historicamente a evolução dos três personagens principais do estudo: o eletrocardiograma (ECG), o IAM e o tratamento trombolítico.

As alterações eletrocardiográficas do IAM e da reperfusão, segundo capítulo desta revisão, são apresentadas de modo conciso. Vários estudos, com diferentes metodologias, são apresentados e comparados, sendo a variação do segmento ST a variável do ECG a ser pesquisada.

Os dados dos pacientes apresentados foram coletados pessoalmente pelo autor ao longo de cinco anos. O trabalho segue uma linha de pesquisa da instituição, com constância de rotinas e de propostas, com validação local e nacional (Heinisch et al., 1988; 1989a). O estudo foi efetuado em uma unidade coronariana isolada, com maior possibilidade de gerenciamento dos processos pelo menor número de pessoal envolvido e a atuação em um mesmo ambiente (Hosotani, 1989). Também, é um exemplo de que é possível efetuar um trabalho

em grupo, sendo que quatro cardiologistas foram envolvidos na reanálise dos dados.

Para o presente estudo foi selecionada uma amostra da nossa casuística a partir de critérios estabelecidos em outros trabalhos, objetivando viabilizar a comparação dos resultados.

Os parâmetros de análise utilizados são aqueles concernentes aos estudos de testes diagnósticos (Jaeschke et al., 1994a). A partir da pesquisa bibliográfica e da orientação dos setores de epidemiologia, de informática e de estatística foram adquiridos os instrumentos para a validação dos resultados. Os programas de computador empregados foram de grande valia para o tratamento estatístico e apresentação dos dados.

É apresentado um processo de validação na análise dos eletrocardiogramas, para o qual foram requisitados dois observadores independentes que desconheciam a evolução clínica dos pacientes e o resultado do cateterismo cardíaco. Admitiu-se e foi mensurada a variabilidade entre os observadores. Desta maneira, contribuiu-se para os futuros trabalhos nesta área, como fonte de consulta e de referencial metodológico.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A IMPORTÂNCIA MÉDICA E SOCIAL DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

A doença arterial coronária é responsável, atualmente, pela cardiopatia mais prevalente e incidente no Ocidente (Guimarães, 1992). Nos Estados Unidos da América, cerca de 1.500.000 pacientes são acometidos por IAM a cada ano, e aproximadamente um quarto de todos os óbitos são devidos a essa doença (Braunwald, 1992). Nos países em desenvolvimento, apesar de ainda muito limitados (Fundação Nacional de Saúde, 1992), os dados estatísticos sugerem que a curva de crescimento da doença acompanha a aquisição dos hábitos de vida da civilização ocidental (Guimarães, 1992). As doenças do aparelho circulatório têm sido a principal causa de mortes no Brasil desde a década de 60 (Lolio et al., 1995).

Segundo o relatório do Banco Mundial, o Brasil vive no pior de dois mundos: ainda não se livrou das doenças típicas dos países pobres e começa a ter índices altos daquelas dos países ricos e não está tratando direito a maioria delas (Bonalume Neto, 1993).

Além da sua elevada prevalência e incidência, o custo sócio-econômico da cardiopatia coronária é significativo, com altas taxas de mortalidade e de morbidade (Braunwald, 1992). A doença isquêmica do coração é o principal componente dessas taxas nas cidades das regiões Sul e Sudeste (Lolio et al.,

1995). Os dados relativos ao Estado de Santa Catarina demonstram que o IAM representa a principal causa de morte após os 40 anos de idade (Prado, 1989).

2.2 A HISTÓRIA DA TROMBÓLISE

O progresso na cardiologia clínica depende do desenvolvimento nas áreas básicas da ciência. A cirurgia cardíaca, incluindo a revascularização miocárdica, atingiu o nível de aperfeiçoamento atual graças ao desenvolvimento alcançado nas últimas décadas em diferentes áreas das ciências básicas. É reconhecido que a sua ascensão não teria sido possível sem os avanços na anatomia, fisiologia, física, microbiologia, bioquímica, farmacologia, imunologia, radiologia e bioengenharia, entre muitas outras (Sobel, 1993). Também na trombólise, não teria sido possível atingir o atual estágio do conhecimento sem a contribuição, para exemplificar, da patologia, microbiologia, eletrocardiografia, biologia molecular e da radiologia intervencionista. Portanto, a revisão da história da trombólise deve ser feita, em paralelo com uma retrospectiva do desenvolvimento das áreas do conhecimento humano que, de alguma forma, contribuíram para a sua evolução. A invenção do eletrocardiógrafo pelo fisiologista holandês Willem Einthoven, em 1902, representou um dos maiores avanços nos métodos, na época disponíveis, para o diagnóstico da doença cardíaca (Knoebel, 1989). Muitos dos primeiros eletrocardiografistas levaram anos, ocasionalmente décadas, efetuando pesquisas ou observações clínicas que resultaram em alguma descoberta importante, sendo que os maiores avanços na ciência e na prática da eletrocardiografia ocorreram na primeira metade do século

20 (Fye, 1994). Durante os primeiros anos do uso do eletrocardiógrafo, não se observou impacto significativo do exame sobre a terapêutica do IAM. O cuidado do paciente infartado só foi afetado pelo ECG quando o seu papel no reconhecimento da doença cardíaca isquêmica foi apreciado (Fye, 1994). Pardee, na década de 20, relatou a elevação do segmento ST nas derivações II e III em um paciente que apresentava um evento clínico consistente com um IAM. Os eletrocardiogramas seriados obtidos nas semanas subseqüentes, deste paciente, revelaram progressiva inversão da onda T e retorno gradual do ST ao estado isoelétrico (Krikler, 1987). Em 1928, Parkinson e Bedford demonstram a evolução das alterações eletrocardiográficas após o IAM, porém foi a monografia de Levine, em 1929, que comprovou o papel da eletrocardiografia como instrumento valioso no diagnóstico desta doença (Krikler, 1987).

Por sua vez, a primeira descrição das características clínicas típicas do IAM foi publicada em 1910 pelos médicos russos Obrastozow e Straschesko (Ramond, 1937). Logo após, em 1912, Herrick sugeriu que o quadro clínico de IAM estaria relacionado com a trombose coronariana. Nos primeiros anos, os debates sobre o tratamento do IAM eram acerca do uso do digital e o tempo de repouso necessário no leito (ACC/AHA, 1990). De um livro médico de 1937 : ... *instituinto o seguinte tratamento: repouso no leito, alimentação muito ligeira, aplicação de um saco de gelo na região precordial, prescrição de morfina, não empregar nitritos que não minoram os sofrimentos e são absolutamente contraindicados por causa da ação fortemente hipotensiva; a adrenalina na dose de um miligramo em injeção intramuscular parece possuir também ação favorável*

sobre a evolução dos acidentes.” (Ramond, 1937).

A era trombolítica, que agora vivenciamos, teve que aguardar pela comprovação do papel da trombose na fisiopatologia do IAM e então a redescoberta desta terapia. Este retardo infeliz de décadas custou muitas vidas. Mesmo com a demonstração por Herrick, em 1912, do papel central da trombose no IAM, a dúvida persistiu até a sua demonstração angiográfica por De Wood, em 1980. Hoje é reconhecido que durante o episódio de IAM há formação de um trombo no sítio do ateroma arterial coronariano por uma série de razões: *i)* quebra da integridade endotelial com a exposição do subendotélio, *ii)* diminuição da atividade trombolítica local, *iii)* turbulência devido à estenose e *iv)* hiperagregabilidade plaquetária, entre outros (Loscalzo, 1989).

A ESTREPTOQUINASE

No início dos anos trinta, Tillet, bacteriologista e chefe da Clínica Médica da Escola de Medicina da Universidade de New York, ao estudar os componentes da fase aguda dos processos inflamatórios e infecciosos, observou que em um tubo de ensaio aonde havia sido adicionada uma cultura de estreptococos tinha ocorrido a “liquefação” do coágulo. Em 1933, efetuando um novo experimento, Tillet e Gardner demonstraram que o estreptococo do grupo C produz um agente fibrinolítico, a fibrinolisina (Mueller e Scheidt, 1994), posteriormente renomeada de estreptoquinase (EQ). Sherry, da equipe de Tillet, foi o primeiro a administrar EQ a humanos, na forma bruta, através de injeções intrapleurais (empiema crônico, hemotórax e efusão parapneumônica loculada).

Em 1957, em St. Louis com um novo grupo, Sherry descreve a realização de infusões intravenosas contínuas de EQ em voluntários humanos. Finalmente, em 1958, publica a primeira administração de EQ por infusão i.v., em pacientes com IAM (Nicolau, 1992). Nesta época, o laboratório Lederle se afastou da produção de EQ purificada, em virtude dos problemas com o controle de qualidade das preparações. Devido a esta falta temporária de EQ, o grupo de Sherry voltou-se ao desenvolvimento da uroquinase (Mueller e Scheidt, 1994). Entrementes, nos anos sessenta, observou-se novamente o interesse pela EQ, pelas indústrias farmacêuticas : Behringwerke AG e Kabi Pharmácia. Como resultado, entre 1960 e 1979 somente 18 trabalhos sobre o uso da EQ por via i.v. no IAM foram publicados (Mueller e Scheidt, 1994). Entretanto, esses trabalhos não tiveram maior impacto na comunidade médica da época por uma série de razões: *“Os achados anatomopatológicos não davam suporte consistente com a hipótese da trombose coronariana como causadora da oclusão aguda do IAM; a terapêutica era iniciada tardiamente...; na mesma época, observou-se diminuição nos índices de mortalidade do IAM com o advento das unidades coronárias, utilização de antiarrítmicos, vasodilatadores, ...; reconhecia-se o potencial hemorrágico da EQ e não se dispunha de métodos seguros para avaliar o tamanho do IAM e a função ventricular”* (Nicolau, 1992).

Data de 1976 o primeiro trabalho na literatura de administração de trombolítico por via intracoronariana (Smith e Kennedy, 1987). Em 1979, Rentrop et al. administraram agente trombolítico intracoronariano, após desobstrução mecânica da artéria comprometida. Essa proposta de tratamento,

por administração direta de trombolítico na artéria coronária comprometida, foi bem aceita pela comunidade científica da época, apesar das dificuldades técnicas inerentes ao método. Em 1982, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou as indicações de uso intracoronário da EQ e da uroquinase no IAM, e para i.v. da EQ (Mueller e Scheidt, 1994). Schröder et al. (1983) demonstraram a eficácia da infusão de doses altas de EQ, i.v., em curto espaço de tempo.

Em 1985, Yusuf et al., realizando um estudo do tipo metanálise com 20 trabalhos publicados de EQ i.v. no IAM, demonstraram que, apesar das diferenças metodológicas entre eles, havia uma diminuição significativa da mortalidade ($P < 0,001$) a favor do grupo tratado ($n= 2672$) em relação ao controle ($n= 2612$).

O Grupo Italiano para o Estudo da Estreptoquinase no IAM (GISSI) foi o primeiro estudo em larga escala de trombólise intravenosa (GISSI, 1986). A explicação para o impacto alcançado por esse estudo é de que a casuística com um número considerável de pacientes permitiu detectar a diminuição da mortalidade no IAM com o uso do tratamento fibrinolítico. Até aquela época, os estudos a respeito dos tratamentos das doenças cardiovasculares não conseguiam detectar de maneira definitiva efeitos moderados (10%, 15% ou 20%) nos principais eventos como a morte. Para detectar esses efeitos de modo confiável (redução da mortalidade de 10% para 9% ou 8,5%) era necessário, em geral, uma casuística com um número significativo de pacientes (Yusuf et al., 1990). O ensaio clínico GISSI, com 11.806 pacientes, demonstrou uma redução da taxa de mortalidade na fase hospitalar de 18%, comparando a trombólise com o

tratamento convencional (GISSI, 1986). A partir desses resultados, tem ocorrido uma aceitação crescente dos estudos multicêntricos randomizados e controlados, como método preferido da avaliação da maioria dos tratamentos do IAM (ISIS 2, 1988; GISSI 2, 1990; ISIS 3, 1992; EMERAS, 1993; GUSTO, 1993).

No Brasil, embora a EQ tenha sido introduzida comercialmente em 1985, até 1989 a sua utilização em nosso país estava ainda limitada a poucos estados da federação (Nicolau, 1989). Em nosso meio, data de 1987 o início da utilização da EQ, i.v., no IAM (Heinisch et al., 1988).

OUTROS TROMBOLÍTICOS

Em 1979, Smith et al. propuseram a utilização do “complexo plasminogênio-estreptoquinase acilado ativado” (APSAC), uma combinação de EQ e seu alvo: o plasminogênio. O complexo plasminogênio-estreptoquinase é liberado vagorosamente após a injeção; pode, portanto, ser administrado na forma de “bolo” único (Rawles et al., 1994). O APSAC foi utilizado pela primeira vez em humanos com IAM em 1985 e foi aprovado para uso i.v. nessa doença, pelo FDA, em 1989 (Mueller e Scheidt, 1994). No Brasil, a utilização deste agente trombolítico foi relatada em 1990 (Ribeiro et al., 1991).

Outra droga fibrinolítica com eficácia comprovada no tratamento do IAM (ISIS 3, 1992) é o ativador tecidual do plasminogênio (*t-PA*). A purificação substancial do *t-PA* foi obtida inicialmente de tecido uterino em 1979 e depois de culturas de células de melanoma humano em 1981. Pennica et al. (1983) publicaram a clonagem do DNA do *t-PA* derivado de células de melanoma

humano e sua expressão pela *Escherichia coli*. Com novas preparações, o uso clínico evoluiu rapidamente. Van de Werf et al. (1984), relataram o primeiro uso do *t-PA* natural (de cultura de células de melanoma humano Bowes) em uma série não controlada de pacientes com IAM, com sucesso clínico e angiográfico. No mesmo ano, Collen et al. fizeram o uso pioneiro de *t-PA* recombinante em pacientes com IAM. Este composto foi aprovado pelo FDA para o tratamento do IAM em 1987 e da embolia pulmonar em 1990. O *t-PA*, disponível comercialmente, é preparado a partir do DNA recombinante derivado de células de melanoma humano e expresso em cultura de tecido ovariano de hamster (Mueller e Scheidt, 1994). Ao se comparar a EQ, o *t-PA* e o APSAC, no estudo ISIS 3, constataram-se eficácias similares no tratamento do IAM (ISIS 3, 1992). Porém, foi demonstrado que o *t-PA*, na forma “acelerada”, tem eficácia superior a do forma prévia de administração e a EQ (GUSTO, 1993).

A pesquisa atual com novos trombolíticos está voltada para a especificidade desses compostos com a fibrina (Mueller e Scheidt, 1994). Assim, o ativador do plasminogênio derivado da saliva de morcego (*Desmodus rotundus*) contém uma cadeia de aminoácidos que é 85% homóloga ao *t-PA*. Como a molécula não possui o ponto de clivagem sensível à plasmina, permanece mais tempo estável na circulação. Esse trombolítico está sendo produzido por tecnologia de DNA recombinante. A eficácia da injeção, em “bolo” desse composto, denominado de *Bat-PA*, é similar a do *t-PA*, em modelo de trombose da artéria femoral de coelhos (Collen e Verstrate, 1994). A estafiloquinase, produzida pelo *Staphylococcus aureus*, tem propriedades fibrinolíticas

conhecidas desde 1948. Equivale a EQ em relação à formação de um complexo ativador com o plasminogênio (Collen e Verstrate, 1994) . Nos modelos experimentais, a estafiloquinase recombinante é menos imunogênica e mais ativa contra trombos arteriais ricos em plaquetas em comparação com a EQ (Collen e Van de Werf, 1993). Um estudo piloto da estafiloquinase, em humanos com IAM, confirmou os resultados prévios desses estudos experimentais (Collen e Van de Werf, 1993).

Também foi proposto que os ativadores do plasminogênio poderiam alcançar o sítio da trombose através da conjugação com anticorpos monoclonais dirigidos contra epitopos específicos na molécula da fibrina ou nas plaquetas. Por exemplo, a conjugação química de um anticorpo monoclonal com a uroquinase é muito específica para o trombo. Os resultados desses estudos experimentais, todavia, ainda não puderam ser extrapolados para humanos. Também têm sido utilizadas as conjugações de anticorpos monoclonais com o *t-PA* ou com a *prouroquinase*, que reconhecem epitopos na superfície de plaquetas ativadas (Collen e Verstrate, 1994).

TERAPIA ADJUVANTE

Em relação à terapia adjuvante da trombólise, a administração concomitante de heparina com o *t-PA* aumenta a taxa de patência coronarína e diminui a mortalidade (GUSTO, 1993). Não se demonstrou diferença na sobrevida de pacientes com IAM tratados com a EQ com e sem heparina, embora a patência coronariana tenha sido maior no primeiro grupo (GUSTO, 1993).

Novos inibidores da trombina, que são mais específicos do que a heparina, estão sob investigação (Anderson e Willerson, 1993). Por exemplo, o hirulog, um polipeptídeo sintético semelhante à hirudina, seria administrado como terapia adjuvante da EQ no tratamento do IAM com o intuito de melhorar o desempenho do trombolítico (Lidón et al., 1994). Os resultados do estudo TIMI 5 (Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Acute Myocardial Infarction 5), sugerem que os antagonistas da trombina (hirudina e hirulog) podem oferecer vantagens distintas sobre a heparina como terapia adjuvante ao trombolítico (Canon et al., 1994). Um estudo adicional é necessário para verificar os riscos, benefícios, esquemas posológicos e a monitorização da coagulação. Essas áreas estão sendo examinadas em dois ensaios clínicos de larga escala (TIMI 9B e GUSTO IIb) (Becker e Ansell, 1995). Já é conhecida a eficácia clínica do ácido acetilsalicílico (AAS[®]) no IAM, seja isoladamente ou combinado com o trombolítico (ISIS 2, 1988). Recentemente, o Ridogrel[®], um inibidor da síntese do tromboxano A₂ e antagonista do receptor dessa prostaglandina, não provou ser superior ao AAS[®] no aumento da eficácia trombolítica da estreptoquinase (RAPT, 1994).

Desde a introdução dos agentes trombolíticos para o manejo do IAM, um substancial progresso foi alcançado com aumento das taxas de patência coronariana, além de melhora dos regimes de administração das drogas, reconhecimento da importância crítica da coadministração dos agentes antiplaquetários e expansão dos critérios de seleção dos pacientes (Lincoff e Topol, 1993).

ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA

Considera-se angioplastia primária aquela empregada como primeira opção terapêutica de reperfusão no paciente com IAM (Feitosa et al., 1994). A angioplastia, como forma primária de tratamento do IAM, é um método eficaz de trombólise e reperfusão, com alto percentual de sucesso (Zijlstra et al., 1993). Mas apesar dos resultados positivos é um método de relativa complexidade, sendo o seu uso reservado a centros médicos de nível terciário, que possuam laboratórios de hemodinâmica com pessoal especializado, altamente treinado nessa técnica (Mattos et al., 1990). Somente 18% dos hospitais americanos têm a possibilidade de efetuar a angioplastia e poucos podem fazê-lo em uma situação de emergência (Lange e Hillis, 1993) Apesar da aplicabilidade limitada, devido às restrições no acesso a esse procedimento, a angioplastia primária tem sido comparada com o tratamento fibrinolítico. Observou-se que o tempo para início do tratamento é menor na trombólise intravenosa do que na angioplastia primária e os pacientes que receberam fibrinolítico necessitaram um número maior de transfusões sanguíneas (Rogers et al., 1994). A angioplastia primária, comparada à EQ, está associada com uma maior taxa de patência da artéria relacionada ao IAM (ARI), uma lesão estenótica residual menos grave, melhor função ventricular esquerda e menor frequência de isquemia miocárdica recorrente e IAM (Zijlstra et al., 1993). Quando comparada ao *t-PA*, a angioplastia primária apresentou menor taxa de hemorragia intracraniana, menor percentual de reinfarto não fatal e de óbito, porém a função sistólica do ventrículo esquerdo foi

similar em ambos os tratamentos (Grines et al., 1993). No entanto, é questionado se a angioplastia primária salva uma maior área do miocárdio “sob risco” do que o trombolítico (Gibbons et al., 1993). Esse procedimento está indicado nas seguintes situações: *i*) choque cardiogênico, *ii*) contra-indicações para o uso do agente trombolítico por via i.v., *iii*) pacientes com coronariografia prévia e IAM durante a hospitalização; *iv*) pacientes com IAM sem onda Q e *v*) pacientes com evolução entre 12 e 24 horas (Feitosa et al., 1995). Esse método terapêutico mostrou ser eficaz em situações de alto risco como idade avançada (superior a 75 anos), taquicardia persistente e IAM anterior extenso (Lange e Hillis, 1993).

A UTILIZAÇÃO DO TROMBOLÍTICO NO TRATAMENTO DO IAM

Apesar dos fibrinolíticos terem comprovado benefício na diminuição da mortalidade, estima-se que a sua utilização no Brasil está muito aquém do desejado. No Brasil, para uma estimativa de 300.000 infartos anuais, foram vendidos pela indústria farmacêutica apenas 11.725 tratamentos em 1992 (Piegas, 1994), 13.200 em 1993 e por volta de 14.800 em 1994 (Hoechst, 1994). Estima-se que deveriam estar sendo tratados entre 36.000 a 126.000 pacientes (de 20 a 70% do total de 180.000 pacientes que chegariam ao hospital) (Piegas, 1994). A dificuldade diagnóstica, inexperiência com o manuseio da droga, sua indisponibilidade ou falta de recursos para adequado monitoramento eletrocardiográfico e suporte para reanimação cardiorrespiratória são algumas das causas responsáveis pela sua subutilização (Baruzzi, 1994). Campanhas de esclarecimento à população, reciclagem do conhecimento médico e melhores

condições técnicas de atendimento deverão certamente otimizar o seu uso (Ayanian et al., 1994). Se as causas dessa situação não forem corrigidas, os benefícios continuarão fazendo parte da literatura mundial e permanecerão longe da prática brasileira (Baruzzi, 1994). Esta utilização diminuída do trombolítico no IAM não está restrita ao nosso país; mesmo em países desenvolvidos este fato tem sido observado, apesar dos benefícios indiscutíveis dessa terapêutica (Piegas, 1994; Ayanian et al., 1994).

2.3 OS TESTES DIAGNÓSTICOS DE REPERFUSÃO CORONARIANA

O diagnóstico da reperfusão miocárdica após o tratamento trombolítico no IAM por um método não invasivo, sensível, específico e com boa resolução temporal é ainda um problema não resolvido e continua sendo uma linha de trabalho com investigação aberta (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992).

É clinicamente reconhecido que o restabelecimento do fluxo coronário no território infartado pode causar desaparecimento da dor torácica relacionada ao IAM. A súbita redução da intensidade ou o súbito desaparecimento da dor no peito após o início da infusão do trombolítico tem uma sensibilidade de 66 a 84% e especificidade de 29 a 96% para reperfusão coronariana (Califf et al., 1988; Nicolau et al., 1989). O “alívio da dor”, no entanto, está sujeito a várias influências como medicações analgésicas, tratamentos que reduzem a isquemia miocárdica (nitratos) e perfil psíquico do paciente (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). A valorização da diminuição ou desaparecimento da dor anginosa como marcador de reperfusão está, portanto, restrita por esses aspectos.

A análise de vários marcadores sanguíneos como a mioglobina, a troponina T, e a fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB), em relação ao tempo necessário para alcançar a maior concentração sérica, tem demonstrado relação com a predição não invasiva do sucesso ou a falência da trombólise no IAM (Zabel et al., 1993). O tempo de aparecimento do pico plasmático da CK-MB após o início da infusão da estreptoquinase pode ser utilizado para prever recanalização coronária (Katus et al., 1987; Nicolau et al., 1989; Grande et al., 1991). Se o pico da CK-MB ocorre até 12 horas após o início da infusão do trombolítico, denominado de “pico enzimático precoce”, é estimada uma sensibilidade de 78 a 88% e uma especificidade de 38 a 95% para prever a reperfusão coronariana (Feitosa et al., 1994). Em nossa casuística, quando o “pico enzimático precoce” da CK-MB ocorreu dentro de 12 horas após o início da infusão, observou-se sensibilidade de 53% e uma especificidade de 54% (Menegali, 1994). Nesse mesmo grupo de pacientes, somente quando o pico da CK-MB ocorreu dentro de 6 horas após o início do tratamento, observaram-se valores significativos da especificidade (96%) e preditivo positivo (88%), embora com sensibilidade baixa (17%) (Menegali, 1994). Gore et al. encontraram resultados semelhantes quando o referido critério ocorria dentro de 4 horas, obtendo um valor preditivo positivo de 82%. Verificaram, também, que este critério foi pouco efetivo na predição de reperfusão quando o pico da CK-MB ocorria entre 6 e 15 horas após (Gore et al., 1987). Já Bosker et al. (1992) detectaram uma sensibilidade de 69% e especificidade de 93% quando o pico ocorria em até 12 horas após. Ao se analisar a curva dos valores médios da CK-

MB em relação ao tempo após o tratamento trombolítico observa-se uma inclinação importante para a esquerda na curva dos pacientes recanalizados (Lewis et al., 1988; Grande et al., 1991). Além dessa inclinação, o zênite da referida curva fica bem acima daquele da curva dos valores médios da CK-MB dos pacientes não recanalizados (Lewis et al., 1988). Em nosso meio, observamos superposição das curvas dos valores médios da CK-MB ao longo das determinações seriadas em pacientes recanalizados e não recanalizados (Menegali, 1994). Os pacientes que tiveram oclusão subtotal e reperfusão espontânea tendem a apresentar um padrão de aumento das enzimas cardíacas similar àquele dos recanalizados com o fibrinolítico, portanto, pode haver nesse contexto uma superestimação da eficácia do tratamento a partir da análise das dosagens enzimáticas seriadas (Gore et al., 1987). Além disso, sabe-se que a capacidade de predição da reperfusão coronariana, através das dosagens da CK-MB, está prejudicada nos pacientes diabéticos com IAM, provavelmente em virtude do aumento da atividade do inibidor do ativador do plasminogênio (Gray et al., 1993). Além desses fatos, o pico da CK-MB, que já foi utilizado como referência para a análise de outros critérios de reperfusão (Marik, 1991), não atende ao objetivo de rapidez no fornecimento do resultado por requerer determinações analíticas seriadas (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). Esse, no entanto, é um problema comum das análises enzimáticas que necessitam várias determinações seriadas para detectar o momento em que ocorre o pico de atividade. As determinações mais sofisticadas (subformas de isoenzimas, mioglobina) melhoram parcialmente esse problema, porém não estão disponíveis

na maioria dos centros (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). É reconhecido que a detecção da reperfusão pode ocorrer entre 1 a 2 horas após o início da trombólise com a mensuração dos níveis plasmáticos das isoformas da CK-MB (Puleo e Perryman, 1991). A mioglobina também tem capacidade de prever a reperfusão num intervalo de tempo menor que a CK-MB (Ellis et al., 1988; Ishii et al., 1991; Ohman e Wagner, 1991; Yamashita et al., 1993). Comparada com os outros marcadores séricos, com respeito à predição não invasiva da patência arterial coronariana após a terapia trombolítica, a mioglobina parece ter vantagens, devido a subida precoce dos níveis séricos, um melhor valor preditivo e uma maior área na curva "ROC" (*Receiver Operating Characteristic*) (Zabel et al., 1993). O pico plasmático da mioglobina ocorre em 2 horas comparativamente com 4 a 6 horas naqueles pacientes em que não se obteve a reperfusão (Roberts, 1994). Recomenda-se que as medidas dos níveis séricos da mioglobina sejam efetuadas a cada 15 minutos até 60 minutos a partir do início do tratamento (Myata et al., 1994). A troponina T (Katus et al., 1991; Abe et al., 1994) e a α -hidroxibutirase desidrogenase (Bosker et al., 1992) também têm sido estudadas com o mesmo propósito. A análise da cinética da liberação da troponina T cardíaca, durante os dois primeiros dias após a instalação do IAM, pode indicar o sucesso da reperfusão quando os valores se modificam de maneira expressiva (Remppis et al., 1994).

A reperfusão da ARI, seja através da trombólise mecânica ou da farmacológica, acompanha-se quase invariavelmente de arritmias cardíacas (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). As hipóteses para explicar esse potencial

arritmogênico da reperfusão são, entre outras: microembolização dos trombos para o leito distal coronariano e isquemia nestes locais, geração de radicais livres derivados do oxigênio, estimulação dos receptores adrenérgicos e acúmulo de metabólitos e íons (Grech e Ramsdale, 1994). O aparecimento de arritmias cardíacas (arritmias de reperfusão), como o ritmo idioventricular acelerado e a bradicardia sinusal ou o desaparecimento dos bloqueios atrioventriculares e de ramo ocorrendo durante ou logo após o término da infusão do trombolítico, têm sido considerados como critérios indicadores de reperfusão coronariana (Feitosa et al., 1994). A sensibilidade desse critério tem variado entre 63 e 65% e a especificidade entre 89 e 100% (Feitosa et al., 1994). Gore et al. (1988) confirmaram o valor da bradicardia sinusal, mas não conseguiram correlacionar o ritmo idioventricular acelerado com a reperfusão coronariana. Em 386 pacientes tratados com *t-PA* no estudo TAMI-1 não foram detectadas diferenças significativas nas freqüências de taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, bradicardia sinusal e bloqueios atrioventriculares entre os grupos com e sem recanalização da ARI (Califf et al., 1988). Embora inicialmente tenham sido consideradas “benignas”, pela freqüência diminuída do aparecimento de arritmias ventriculares (Ganz et al., 1981; Pérez-Villa e García-Dorado, 1992), as arritmias de reperfusão podem causar morte súbita (Grech e Ramsdale, 1994). Como parâmetro clínico para ser utilizado à beira do leito, as arritmias de reperfusão têm sido avaliadas de maneira crítica como marcadores de reperfusão coronariana (Arnold e Topol, 1992; Lie, 1993).

Vários estudos têm encontrado boa correlação entre o resultados da

“eletrocardiografia de alta resolução” (presença ou ausência de potenciais tardios, amplitude dos componentes de alta frequência do complexo QRS) com o tratamento trombolítico e o achado de permeabilidade da ARI (Bellotti et al., 1990; Aversano et al., 1994). Foi demonstrado que a presença de potenciais tardios se correlaciona com a persistência de uma ARI ocluída. A permeabilidade coronariana é um fator importante que determina a ausência de potenciais tardios depois de um IAM, independente da sua localização e da função ventricular esquerda (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). A oclusão persistente da artéria relacionada ao IAM predispõe ao desenvolvimento de potenciais tardios (Zaman et al., 1993) que estão associados com um aumento na frequência e na gravidade das arritmias tardias (Tob et al., 1993; Denes et al., 1994) e são encontrados quando há dilatação do ventrículo esquerdo (Zaman et al., 1993). Recomenda-se que a monitorização desses potenciais seja efetuada tardiamente em pacientes que receberam trombolítico por IAM, preferencialmente após uma semana do evento (Zaman et al., 1993).

No momento atual, as técnicas de imagem tornaram possível avaliar, de maneira não invasiva, principalmente o miocárdio dos pacientes com IAM que receberam trombolítico. Apesar do alto custo e da pouca disponibilidade, talvez em futuro próximo esses métodos venham a representar o padrão de referência na detecção não invasiva do sucesso da terapia trombolítica (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). Os estudos de perfusão miocárdica, com radionuclídeos, são capazes de identificar os seguintes aspectos nos pacientes com IAM, entre outros: se a patência foi restabelecida, o grau de disfunção miocárdica em relação à

viabilidade, a isquemia residual e o prognóstico (Beller, 1983; Berman et al., 1989; Zaret e Wackers, 1993a; Chalela et al., 1994). A restauração da captação miocárdica do *talium* é observada após a reperfusão da ARI, seja por recanalização espontânea ou por trombólise com sucesso (Coster et al., 1985). A obtenção de imagens seriadas, no contexto do infarto reperfundido, pode demonstrar um descenso no tamanho do defeito de perfusão miocárdica ao longo do tempo em pacientes com reperfusão da ARI (Berman et al., 1989). A execução deste método, todavia, não é viável na prática clínica diária, pois as imagens deveriam ser obtidas antes do início do tratamento, com um conseqüente atraso inaceitável da terapêutica. O uso dos métodos isotópicos precocemente no contexto de um IAM tem se tornado mais fácil com a introdução do ^{99m}Tc -sestamibi que possui um “washout” pequeno uma vez tenha se incorporado ao miocárdio viável. Esse radionuclídeo pode ser administrado na apresentação do paciente e o mapeamento ser efetuado tardiamente, quando o quadro clínico do paciente estiver estabilizado (Watson et al., 1994). A obtenção da cintilografia miocárdica com o ^{99m}Tc -sestamibi pode ser retardada até 8 horas (média 6 horas) e ainda fornecer informação sobre o miocárdio na oportunidade da sua administração (Gibbons et al., 1993). A comparação com as imagens de cintilografia obtidas após alguns dias pode demonstrar a quantidade de miocárdio salvo pela trombólise (Watson et al., 1994). Mesmo com a vantagem oferecida pelo ^{99m}Tc -sestamibi, poucos centros o estão utilizando no contexto do IAM. Problemas logísticos permanecem, como a disponibilidade do radionuclídeo no setor de emergência, inviabilizando o método (Watson et al., 1994). Quando

administrado 90 ou mais minutos após a reperfusão precedida de uma oclusão coronariana sustentada, o padrão da atividade miocárdica do sestamibi reflete mais a viabilidade miocárdica do que o fluxo de reperfusão coronariano (Beller et al., 1993). Entretanto, se o sestamibi é administrado logo após o restabelecimento do fluxo coronariano, então um retardo de pelo menos 2 a 3 horas deveria ser instituído antes de iniciar o mapeamento por imagem, para acuradamente definir a extensão do dano miocárdico. Admite-se que nesse ponto do tempo seria fornecida uma informação mais acurada em relação ao tamanho do IAM (Beller et al., 1993).

A imagem por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) tem sido utilizada clínica e experimentalmente para a detecção e a quantificação do IAM (Mayo, 1994). O IAM é facilmente detectado, localizado e caracterizado pela RMN acoplada ao ECG (Johnston et al., 1986). Os segmentos das imagens da RMN demonstram um aumento da intensidade do sinal que correspondem a segmentos acinéticos ou severamente hipocinéticos na ventriculografia esquerda (Johnston et al., 1986). No entanto, pode ser observada uma diminuição da intensidade do sinal que provavelmente decorre de hemorragia dentro da zona infartada, situação que se tornou mais freqüente com o uso de trombolítico (Meese et al., 1990). Embora alguns trabalhos tenham demonstrado que, mesmo sem empregar contraste, a RMN permite diferenciar a presença de reperfusão coronariana (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992; Mohiaddin e Longmore, 1993), o exame oferece dificuldade para distinguir as diferentes alterações relacionadas ao IAM sem o uso de agentes de contraste (Saeed et al., 1992). Nos infartos oclusivos,

três zonas podem ser identificadas após a injeção do agente de contraste: a normal, a área central do infarto e a região vizinha ao infarto. Através do clearance diferencial do contraste é possível observar uma boa definição entre as regiões normais e as lesadas irreversivelmente (Saeed et al., 1992). O uso de contrastes não iônicos como o ácido penta-acético-triamino-dietileno-gadolíneo (gadolíneo- DTPA) ou o caldiumide sodium (CaNA-DTPA BMA[®]) permite diferenciar entre miocárdio normal, isquêmico e reperfundido. Pode-se ainda, com esse método, diferenciar o miocárdio reperfundido viável do reperfundido infartado (Masui et al., 1991; Saeed et al., 1992; Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). Outra técnica, com alta resolução espacial e tempo de aquisição mais curto, é a cine RMN, que permite a localização regional do IAM através da alteração da intensidade do sinal associada com uma anormalidade na mobilização da parede (Meese et al., 1990). Além das limitações tecnológicas, por exemplo, deve-se excluir materiais paramagnéticos (marcapassos, clips de aneurismas intracranianos, estimuladores eletrônicos), observa-se dificuldade na interpretação das imagens dos pacientes com arritmia cardíaca freqüente e também registram-se problemas para a realização do exame em doentes clinicamente instáveis em virtude do isolamento relativo e do tempo prolongado para a aquisição das imagens (Meese et al., 1990; Mohiaddin e Longmore, 1993). A RMN é ainda uma técnica complexa, cara e acessível a poucos centros (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992; Mohiaddin e Longmore, 1993)

Um outro método, a Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET), que avalia os fenômenos bioquímicos e biológicos do coração, permite quantificar o

fluxo sanguíneo miocárdico (com o rubídio-82, o nitrogênio-13-amônia ou a água marcada com $^{15}\text{O}^{101}$) e avaliar o metabolismo e a viabilidade miocárdica (com o ácido palmítico marcado com carbono 11 ou a fluorini-18-deoxiglicose) (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992; Go et al., 1994). Através do estudo da perfusão coronária e da utilização da glicose em uma zona determinada, podem ser detectados segmentos hipoperfundidos (isquêmicos); caso a utilização da glicose naquela área seja normal ou aumentada, é possível estimar a sua viabilidade (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992; Zaret e Wackers, 1993b). Novamente, o aspecto negativo da PET é o custo elevado, sendo inacessível na maioria dos centros (Zaret e Wackers, 1993b).

A ecocardiografia de contraste miocárdica, realizada através da injeção intracoronariana de microbolhas, é uma técnica que permite determinar a extensão do infarto e a perfusão miocárdica, através do aumento da ecogenicidade da zona de miocárdio reperfundida (Roelandt, 1994; Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). O método tem o inconveniente de ser invasivo e a utilidade clínica ainda está para ser determinada (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). Agentes de contraste ecocardiográficos (por exemplo: albumina sonicada) têm sido utilizados durante a angiografia coronariana para determinar a perfusão miocárdica, especialmente após tentativas de reperfusão (Hartnell, 1994). Também se observou, na fase tardia do IAM, a partir dos resultados desse exame, a demonstração da recuperação do dano microvascular concomitante com a melhora da contratilidade miocárdica (Ito et al., 1995). Para aumentar o uso rotineiro da ecocardiografia de contraste, agentes de contraste intravenosos

necessitam ser desenvolvidos (Hartnell, 1994).

O ultra-som intravascular tem mostrado que a angiografia frequentemente falha na demonstração da extensão completa da doença arterial coronariana, que é comumente muito mais extensa do que o sugerido pela imagem do contraste (Hartnell, 1994). A taxa de complicações (espasmo, oclusão, dissecação e trombose da artéria estudada) decorrente deste procedimento é mais alta em pacientes com IAM ou angina instável, comparada com aquela em pacientes assintomáticos ou com angina do peito estável (Hausmann et al., 1995). Portanto, trata-se também de um procedimento invasivo, passível de riscos para o paciente e atualmente não disponível em nosso Estado.

A ecocardiografia convencional (Hartnell, 1994; Pellikka et al., 1995) e a ventriculografia isotópica (Watson Jr. et al., 1994) permitem prever a reperfusão coronariana através da recuperação de uma alteração na motilidade segmentar do miocárdio. No entanto, a motilidade pode não se recuperar imediatamente se o miocárdio estiver “aturdido”, uma limitação a esses métodos (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). A análise computadorizada da “backscatter” (dispersão de fundo) da parede do ventrículo infartado poderia fornecer maiores informações sobre a integridade tecidual: em uma área de tecido isquêmico ou infartado a “backscatter” está reduzida e essas alterações podem antecipar o desenvolvimento de alterações na motilidade (Hartnell, 1994).

Apesar do esforço de investigação realizado, a detecção não invasiva da reperfusão da ARI não é um problema resolvido. Resta-nos esperar que o desenvolvimento e o aperfeiçoamento de novas tecnologias permitam definir um

método adequado no futuro próximo. No momento atual, as técnicas de imagem, especialmente os métodos isotópicos, parecem encontrar-se na melhor posição para consegui-lo (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). No futuro, talvez a ressonância magnética, com o emprego de agentes de contraste, seja o método mais adequado para a documentação da reperfusão miocárdica (Masui et al., 1991).

2.4 O ELETROCARDIOGRAMA NO IAM

Experimentalmente, a ligadura de uma artéria coronária resulta na seguinte seqüência de alterações no eletrocardiograma: a onda T torna-se invertida, o segmento ST fica elevado, há o desenvolvimento da onda Q, posteriormente o segmento ST volta a linha de base e a onda T torna-se positiva (Rukavina e Reddy, 1992). É importante ressaltar que o segmento ST e a onda T, durante a ativação ventricular normal, são gerados pelas diferenças transmuralis nas durações dos potenciais de ação. Potenciais de ação endocárdicos são mais duradouros que a soma da duração do potencial de ação epicárdico mais o tempo de excitação transmural, portanto o epicárdio repolariza antes que o endocárdio; existindo um gradiente transmural de potenciais, a corrente positiva flui do endocárdio para o epicárdio. As ondas T são registradas com polaridade positiva, tanto no epicárdio como na superfície corporal (Mirvis, 1992). Por sua vez, o segmento ST reflete a fase 2 do potencial de ação transmembrana. Desde que haja pouca variação neste potencial; nessa fase, o registro eletrocardiográfico do ST é geralmente isoelétrico em indivíduos normais (Braunwald et al., 1992).

Sabe-se que a inscrição eletrocardiográfica do segmento ST pode ser afetada pela hipoxemia que altera a relação intercelular (Arnsdorf, 1992). A corrente de lesão surge quando a diminuição do potássio intracelular é de tal ordem que a célula não consegue manter a sua polarização normal durante a diástole (Carneiro, 1991). Nessa situação, a superfície da célula lesada está positiva, porém menos positiva quando comparada com a superfície da célula sadia vizinha, cujo potencial de repouso é normal. De um modo simplificado, pode-se representar a corrente de lesão por meio de um vetor que se dirige para a zona lesada. O segmento ST então supradesnivele-se (Carneiro, 1991). A elevação do segmento ST faz parte das alterações eletrocardiográficas da fase aguda do IAM (Tzivoni e Chenzbraun, 1987). Encontra-se um declínio da elevação do ST após um máximo inicial dentro da primeira hora e os níveis não se alteram, na forma de platô, por volta das 12 horas (von Essen et al., 1979). Também tem sido observada a elevação máxima do segmento ST no IAM ocorrendo dentro de 2 a 4 horas (Tzivoni e Chenzbraun, 1987). O segmento ST retorna à linha de base em aproximadamente três a seis semanas (Carneiro, 1991). A regressão da elevação do ST é mais rápida nos pacientes com IAM de parede inferior do que os de parede anterior (Tzivoni e Chenzbraun, 1987).

2.5 O ELETROCARDIOGRAMA NA REPERFUSÃO

Os conceitos sobre a interpretação do ECG no contexto do IAM foram modificados após o estudo das alterações eletrocardiográficas que ocorrem durante a terapia trombolítica (Goldberg et al., 1983). Numa das primeiras observações sobre o ECG na fibrinólise coronariana, constatou-se o aparecimento precoce dos padrões eletrocardiográficos da fase crônica do IAM (Ganz et al., 1981). A opinião até então aceita era de que o desenvolvimento precoce de uma onda Q representasse uma característica eletrocardiográfica de necrose e de irreversibilidade. Contudo, demonstrou-se que o desenvolvimento precoce das manifestações eletrocardiográficas de necrose no IAM (onda Q, perda da voltagem das ondas R) dependia da reperfusão. Sem a reperfusão, esses padrões apareciam tardiamente (Timmis, 1987)

As características eletrocardiográficas descritas na reperfusão por trombolítico são, entre outras: *i*) as arritmias de reperfusão, *ii*) o declínio do segmento ST para a linha de base, *iii*) a redução abrupta da amplitude da onda R, *iv*) o desenvolvimento precoce de ondas Q e *v*) o reaparecimento das ondas R vários dias após a trombólise (Goldberg et al., 1983; Richardson et al., 1988).

Também tem sido observado em alguns pacientes com IAM, que não receberam trombolítico, o desenvolvimento rápido ou a ausência das ondas Q nos ECG (Boden, 1991). Nessas situações nota-se a reperfusão espontânea da ARI (Boden, 1991).

Por sua vez, o decréscimo na elevação do segmento ST ocorre como parte das alterações eletrocardiográficas evolutivas (Kircher et al., 1987). Em um

estudo experimental e clínico, observou-se que, seguindo a reperfusão, há uma rápida queda da elevação do segmento ST (Ganz et al., 1981). É reconhecido que a taxa de declínio da magnitude do vetor ST aumenta significativamente com o tratamento trombolítico, atingindo um nível estável em média 69 minutos mais precocemente do que no grupo controle (Dellborg et al., 1991).

A medida das alterações do segmento ST como parâmetro de reperfusão miocárdica após o tratamento com trombolítico no IAM tem sido largamente utilizada e é facilmente entendida, pois pode ser repetida com um alto grau de reprodutibilidade (Heinisch et al., 1989a; Hillis e Hogg, 1990; Zehender et al., 1991). Estas medidas foram inicialmente efetuadas quando a droga era administrada por via intracoronária e a maioria dos parâmetros eletrocardiográficos disponíveis foram gerados a partir daqueles trabalhos (Ganz et al., 1981; Blanke et al., 1983). A eficácia, alta sensibilidade e especificidade deste parâmetro não invasivo de recanalização têm sido demonstradas (Goldberg et al., 1983; von Essen et al., 1985; Krucoff et al., 1986; Kircher et al., 1987; Hogg et al., 1988; Saran et al., 1990; Baskin et al., 1993). No entanto, o valor desse método tem sido questionado por alguns autores (Califf et al., 1988; Hillis e Hogg, 1990; Pereira et al., 1991; Pérez-Villa e García-Dorado, 1992). Observa-se uma grande diversidade de metodologias empregadas na demonstração da variação do segmento ST (tabela I), tanto no que diz respeito à forma de registro: ECG de 12 derivações (Hogg et al., 1988; Heinisch et al., 1989a; Arnold e Topol, 1992), Holter (Krucoff et al., 1986; Zehender et al., 1991), ECG de 16 derivações (Saetre et al., 1992), monitorização eletrocardiográfica programada (Krucoff et

al., 1990), mapeamento precordial (von Essen et al., 1985; Kilpatrick et al., 1993), ECG de alta resolução (Bellotti et al., 1990), vetocardiografia contínua (Dellborg et al., 1991) como na leitura dos traçados: estudo em somente uma derivação, somatório das alterações em todas as derivações, valores percentuais do retorno do segmento ST à linha de base (Palt), fração de alteração (Fralt) (Hogg et al., 1988). Além disso, a metodologia da análise da angiografia, como referência (padrão ouro) do teste diagnóstico, é bastante variada (tabela I): o tempo de demonstração da recanalização em relação à aplicação do teste, a forma de avaliação e o controle na variabilidade interobservador são aspectos a serem observados com essa metodologia (Hillis e Hogg, 1990).

O retorno do segmento ST à linha de base, como critério não invasivo de recanalização da ARI com o trombolítico, tem sido avaliado em várias partes do mundo ao longo do tempo: na Inglaterra (Hogg et al., 1988; Saran et al., 1990), nos Estados Unidos da América (Goldberg et al., 1983; Krucoff et al., 1986; Kircher et al., 1987; Hackworthy et al., 1988; Califf et al., 1988; Arnold e Topol, 1992; Baskin et al., 1993; Ohman et al., 1993; Fenster, 1993; Krucoff et al., 1993a), na Bélgica (Bossaert, 1991), na França (Gressin, 1993), na Alemanha (Zehender et al., 1991), na Espanha (Pérez-Villa e García-Dorado, 1992), em Portugal (Pereira et al., 1991), na Suécia (Dellborg, 1993) e no Brasil (Moffa et al., 1988; Nicolau et al., 1989, Tranchesi et al., 1990). Como mostra a tabela I, quando um grupo amplo de pacientes é analisado, a magnitude do declínio do ST em pacientes com a reperfusão com sucesso é maior do que naqueles sem a reperfusão, ou nos controles (Boden, 1991). Nestes estudos as diferenças são

pequenas, e portanto se questiona a sua utilidade para prever o resultado angiográfico em um paciente individual (Boden, 1991). Richardson et al. (1988), avaliando 188 pacientes tratados com EQ, i.v., por IAM, utilizando eletrocardiograma de 12 derivações até 3 horas após a infusão e coronariografia até o sexto dia, observaram uma frequência de 56% de alterações abruptas no segmento ST (valor preditivo positivo: 92%; sensibilidade: 67%).

2.6 O PROBLEMA QUE ORIGINOU O TRABALHO

A trombólise tornou-se a terapêutica principal em pacientes com IAM. Contudo, para identificar se esses se beneficiariam precocemente com procedimentos invasivos (por exemplo: angioplastia coronariana de resgate), tornou-se premente o estabelecimento de um método não invasivo para aferir o sucesso ou a falência da terapia trombolítica (Zabel et al., 1993). Desde 1980, quando DeWood relacionou o IAM com a trombose coronariana, o seu tratamento evoluiu rapidamente, em especial na área da terapia trombolítica (Braunwald et al., 1992; Pfeffer et al., 1991). Tem sido demonstrado que a administração precoce da terapia trombolítica para os pacientes com IAM em evolução, reduz a mortalidade na fase hospitalar e, a longo prazo, melhora a função ventricular e limita a área infartada quando comparada com placebo ou tratamento convencional (GISSI, 1986; ISAM, 1986; GISSI 2, 1990; Kennedy et al., 1988; ISIS 2, 1988). Em nosso meio, estudamos os pacientes em relação à taxa de patência, às complicações hemorrágicas e à mortalidade intra-hospitalar do IAM (Heinisch et al., 1988; 1989b; 1990; Joaquim et al., 1988; Martins Fo et

TABELA I: ESTUDOS RELACIONADOS À MONITORIZAÇÃO DO SEGMENTO ST COMO PARÂMETRO DE REPERFUSÃO MIOCÁRDICA NO IAM TRATADO COM TROMBOLÍTICO.

LOCAL	ANO	AUTOR	Nº	TEMPO ^b	DROGA	VIA	MÉTODO ^c	CRITÉRIO ^d	CATERETERISMO	SENSIB. °	ESPEC. ^f	TESTES ^g
E.U.A.	1981	GANZ	20	3 h	EQ ^h	IC ⁱ	MONITOR	SEM	Imediato	---	---	ESTUDO DE CASO
ALEMANHA	1983	BLANKE	15	5 h	EQ	IC	ECG 12D ^j	S-ST ^k VI-6	Imediato	---	---	Regressão Linear
E.U.A.	1983	GOLDBERGER	44	6 h	EQ	IC	ECG 12D	ST em 60'	Imediato	---	---	ESTUDO DE CASO
E.U.A.	1984	ANDERSON	50	3 h	EQ	IV/IC	ECG 12D	S-ST	9 dias	---	---	ESTUDO DE CASO
ALEMANHA	1985	vonESSEN	56	8 h	EQ	IC	MONITOR	S-ST I-III	Imediato	---	---	t-Student
E.U.A.	1986	KRUCOFF	46	24 h	EQ	IC	HOLTER ^l	100% ^m em 100'	Imediato	89 %	82 %	---
INGLATERRA	1987	TIMMIS	41	6 h	APS ⁿ	IV	MONITOR	> 50%, T = ?	90'	---	---	Mann Whitney
E.U.A.	1987	KIRCHER	56	6 h	EQ, tPA ^p	IV	ECG 12D	100% em 90'	90'	52 %	88 %	Valor Preditivo Positivo
E.U.A.	1988	HACKWORTHY	240	6 h	EQ, APS	IV	ECG 12D	S-ST	90'	---	---	Regressão Linear
IRLANDA	1988	RICHARDSON	188	6 h	EQ	IV	ECG 12D	2 mm em 3 h	6 dias	67 %	80 %	---
BRASIL	1988	NICOLAU	52	6 h	EQ	IV	ECG 12D	100% em 4 h	72 h	---	---	ESTUDO DE CASO
E.U.A.	1988	CALIFF	386	4 h	tPA	IV	ECG 12D	100%	90'	9 %	99 %	Valor Preditivo
INGLATERRA	1988	HOGG	45	6 h	EQ, APS	IV/IC	HOLTER	fração de alteração	90'	93 %	67 %	Discriminação Linear
BRASIL	1989	NICOLAU	101	6 h	EQ	IV	MONITOR	50% em 4 h	54 ± 43 h	58 %	82 %	Valor Preditivo
DINAMARCA	1990	CLEMMENSEN	53	8 h	EQ, tPA	IV	ECG 12D	> 20 %	Imediato	88 %	80 %	Valor Preditivo
ISRAEL	1990	BARBASH	286	4 h	tPA	IV	MONITOR	> 50% em 1 h	72 h	---	---	Correlação
INGLATERRA	1990	SARAN	45	4 h	APS	IV	ECG 12D	> 25% em 3 h	24 h	97 %	43 %	---
PORTUGAL	1991	PEREIRA	67	6 h	EQ, APS	IV	ECG 12D	> 50% em 3 h	7,6 ± 6 dias	87 %	43 %	Valor Preditivo
ALEMANHA	1991	ZEHENDER	30	4 h	tPA, APS	IV	HOLTER	2 mm em 15'	24 h	---	---	t-Student
BÉLGICA	1991	BOSSAERT	103	4 h	APS	IV	ECG 12D	> 50% em 2 h	12 a 14 dias	73 %	63 %	Valor Preditivo
SUÉCIA	1991	DELLBORG	175	3 h	tPA	IV	VETOCARD. ^q	vetor ST	---	---	---	Correlação
AUSTRÁLIA	1991	KWON	30	4 h	EQ, tPA	IV	ECG 12D Cont. ^r	> 25% em 3 h	7 a 10 dias	---	---	t-Student
E.U.A.	1993	KRUCOFF	22	6 h	tPA	IV	ECG 12D Cont.	> 50%, T = ?	Imediato	90 %	92 %	Correlação
E.U.A.	1993	KRUCOFF	144	6 h	tPA	IV	ECG 12D Cont.	< 0 %	6 h	64 %	90 %	t-Student
ALEMANHA	1993	DISSMANN	61	4 h	EQ, tPA	IV	ECG 12D	> 30 %	10 dias	---	---	t-Student
FRANÇA	1993	GRESSIN	40	7 h	EQ, tPA	IV	ECG 12D	> 50%, T = ?	24 h	35 %	75 %	Valor Preditivo
SUÉCIA	1993	DELLBORG	150	6 h	EQ, tPA	IV	VETOCARD.	ST em 24 h	---	---	---	Anova
ALEMANHA	1993	ZABEL	63	6 h	tPA, APS	IV	ECG 12D	≥ 50% em 2 h	90' e 24 h	76 %	71 %	Valor Preditivo, ROC ^s
E.U.A.	1993	BASKIN	8	8 h	EQ, tPA	IV	ECG 12D	S-ST	8 h	62 %	---	Razão com a mioglobina

Observações: a: número de pacientes do estudo; b: limite de tempo entre o início dos sintomas e o tratamento trombolítico; c: método de registro das alterações do segmento ST; d: critério diagnóstico para a predição da reperfusão da artéria relacionada ao IAM; e: sensibilidade do teste diagnóstico; f: especificidade do teste diagnóstico; g: outros métodos de análise do teste diagnóstico; h: estreptoquinase; i: intracoronária; j: eletrocardiograma de 12 derivações; k: somatório do segmento ST; l: eletrocardiograma ambulatorial de 24 horas, tipo Holter; m: percentual de retorno do segmento ST à linha de base; n: APSAC, complexo ativador acilado da estreptoquinase; o: tempo necessário para obter o retorno de 50% do supradesnível do segmento ST à linha de base; p: ativador tecidual do plasminogênio; q: vetocardiograma; r: eletrocardiograma de 12 derivações contínuo; s: curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

al., 1988; Schneider et al., 1989). Aprendeu-se que é importante documentar a reperfusão da ARI tão cedo quanto possível, pois a falha da terapêutica trombolítica (estimada entre 25 e 30%) está associada a um pior prognóstico, com uma taxa de mortalidade de 2 a 3 vezes superior, tanto na fase hospitalar como a longo prazo (Timmis et al., 1987; Califf et al., 1988; Braunwald, 1990; Ohman et al., 1990; Cragg et al., 1991; Clemmensen et al., 1992).

A infusão de trombolíticos pode acarretar três situações indesejáveis: a ausência de reperfusão, a reoclusão e a persistência de lesão residual significativa (Zago et al., 1990). Se a trombólise falhou no sentido do restabelecimento da patência (Bell, 1987), o paciente poderia ser considerado um candidato a uma intervenção mecânica como a angioplastia ou a cirurgia de revascularização do miocárdio (Jatene et al., 1991; Arnold e Topol, 1992). Além disso, deve-se considerar os riscos de uma readministração do trombolítico (White et al., 1990). Neste contexto, é altamente desejável encontrar um meio para documentar o sucesso ou o insucesso da terapia trombolítica (Arnold e Topol, 1992; Clemmensen et al., 1992).

Como demonstrar a eficácia da terapia trombolítica ? A falência do tratamento com a droga trombolítica é mais acuradamente diagnosticada através do emprego da angiografia coronariana (Fenster, 1993). Porém, a necessidade de se dispor de uma sala de cinecoronariografia limita o atendimento aos pacientes. Portanto, deve-se procurar um esquema alternativo que coloque esse recurso disponível ao maior número possível de pacientes infartados. Quando a terapia

trombolítica passou a ser efetuada, sem a necessidade de cateterismo cardíaco imediato em hospitais comunitários, demonstrando ser um método eficaz, seguro e factível (Taylor et al., 1984; Jorge, 1992), identificou-se a necessidade de um parâmetro amplamente disponível para a predição do estado de reperfusão. Tal recurso propedêutico poderia orientar quanto à conduta posterior, como o encaminhamento precoce para um centro de referência que dispusesse de serviço de hemodinâmica e de cirurgia cardíaca (Califf et al., 1988; Topol et al., 1988; Boden, 1991; Califf et al., 1991).

Quais seriam as características ideais do parâmetro de reperfusão da terapia trombolítica no IAM ? O critério de reperfusão deveria ser: não invasivo, rápido, de fácil execução, com baixo custo, fornecendo resultados rápidos, sendo universalmente disponível, reproduzível, de alta acurácia, alta sensibilidade e especificidade, sendo guia de tratamento futuro com isto tendo a capacidade de alterar a conduta em relação ao caso, se necessário fosse (Hillis e Hogg, 1990; Arnold e Topol, 1992; Clemmensen et al., 1992). É interessante lembrar que a cineangiocoronariografia (teste “padrão ouro”) é invasiva, demora a ser efetuada, tem custo elevado, não está disponível em todos os lugares, é dolorosa e a sua associação com certos riscos tem trazido à discussão aspectos éticos quanto a sua realização precoce (Hillis e Hogg, 1990).

Portanto, o diagnóstico da reperfusão miocárdica, por um método não invasivo, sensível, específico e com boa resolução temporal é ainda um problema não resolvido e continua tendo um grande potencial para o desenvolvimento de novas pesquisas.

3. OBJETIVOS

1. Documentar os dados clínicos, eletrocardiográficos e cineangiocoronariográficos dos pacientes com IAM tratados com estreptoquinase em nosso meio, no período de dezembro de 1987 a dezembro de 1992.

2. Avaliar a variabilidade interobservador na análise da variação do segmento ST e do cateterismo cardíaco em pacientes com IAM.

3. Analisar o papel da variação do supradesnivelamento do segmento ST, como critério não invasivo de recanalização coronariana em casos de pacientes com IAM, tratados com estreptoquinase.

4. Utilizar os recursos de análise de testes diagnósticos para a validação das alterações percentuais do desnível do segmento ST, como critério não invasivo de recanalização coronariana em pacientes com IAM, tratados com fibrinolítico.

5. Sugerir, a partir da análise dos resultados obtidos e da revisão bibliográfica, modificações na rotina atualmente utilizada pela unidade coronariana do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina em relação à monitorização eletrocardiográfica de pacientes com IAM, tratados com estreptoquinase.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. CASUÍSTICA

Os casos analisados foram selecionados de um estudo observacional, não controlado, individual, prospectivo, classificado como “estudo de caso”, de pacientes com IAM tratados com trombolítico e atendidos na unidade coronariana do Instituto de Cardiologia, situado em São José (região da Grande Florianópolis), Santa Catarina.

Os pacientes foram acompanhados pessoalmente pelo autor no período de dezembro de 1987 a dezembro de 1992 e os dados foram registrados em um formulário (anexo I). Posteriormente, os dados coletados foram transferidos para um arquivo do programa dBASE III[®] (Ashon-Tate, EUA). Os ECG foram remetidos ao Serviço de Arquivo Médico e os filmes dos cateterismos cardíacos ao arquivo do Setor de Hemodinâmica da referida instituição.

Foram considerados critérios de inclusão para o recebimento de trombolítico: quadro clínico compatível com IAM, tempo de início dos sintomas maior que 30 minutos e menor do que seis horas, ECG com supradesnível do segmento ST e ausência de contra-indicações.

As contra-indicações para o uso de fibrinolítico* foram: estreptococcia prévia (faringite aguda ou lesão de pele suspeita nos últimos trinta dias), uso anterior da EQ até 6 meses, mulher em fase de gestação, sangramento ativo

*O único agente fibrinolítico utilizado foi a EQ.

(hemorragia digestiva ou urológica), neoplasia, hipertensão arterial sistêmica não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mm Hg e/ou diastólica >110 mm Hg), parada cardiorrespiratória com manobras de reanimação prolongadas, cirurgia ou traumatismo cranioencefálico recentes, acidente vascular cerebral nos últimos dois meses.

Nos pacientes selecionados, após a coleta de amostra de sangue para dosagens laboratoriais (tempos de ativação da protrombina, de tromboplastina parcial ativado (TTPa.), de coagulação, de sangramento, contagem de plaquetas, fibrinogênio, produtos de degradação da fibrina, hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, creatinoquinase total e fração MB), foi administrado hidrocortisona (100 mg, i.v.), diazepam (10 mg, v.o.) e ácido acetilsalicílico (200 mg, v.o.). A seguir, iniciava-se a infusão de EQ. (1.500.000 U, i.v.) durante 60 minutos.

Após doze horas do término da infusão da EQ, foi administrada heparina, por infusão contínua, i.v., sendo a dose ajustada de acordo com o resultado do TTPa. (duas vezes o valor do controle de referência). A anticoagulação foi mantida até a alta da unidade coronariana.

A fração MB da creatinoquinase (CK-MB) foi dosada através da espectrofotometria (Merck, Granutest 2.5 Plus[®]), a 25 °C, em amostras sanguíneas coletadas antes da EQ e depois, a cada 6 horas, durante o intervalo de 72 horas.

4.2. A OBTENÇÃO E A SELEÇÃO DO REGISTRO ELETROCARDIOGRÁFICO.

O registro eletrocardiográfico foi realizado na pré-administração do trombolítico, durante a infusão da medicação (acompanhando o início, metade e final de cada frasco com 750.000 U) e de 12 em 12 horas durante a permanência na unidade coronariana. Foi denominado de ECG 1, o ECG realizado alguns minutos antes da administração da medicação trombolítica, de ECG 2 aquele efetuado imediatamente após o término da infusão da droga e de ECG 3 aquele registro obtido nas primeiras 24 horas da evolução. Foi utilizado um eletrocardiógrafo portátil de um canal (Funbec[®] ou Dixtal[®]). A velocidade de registro foi de 25 mm/s, com a calibração de 10 mm (1 mV). Foram utilizadas as doze derivações eletrocardiográficas convencionais e o eletrodo precordial foi posicionado de acordo com os referenciais anatômicos padronizados (Piepberg et al., 1975).

4.3. METODOLOGIA DE REANÁLISE DOS ELETROCARDIOGRAMAS

Foram convidados dois médicos cardiologistas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, sem vinculação com a instituição de origem dos casos analisados, com experiência na análise rotineira de medidas eletrocardiográficas (Serviço de Ergometria) e que se dispuseram a colaborar. Foi proposto que cada um deveria analisar independentemente os seus casos (Clemmensen et al., 1992). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto de Cardiologia.

4.3.1 ESTUDO PILOTO

O estudo piloto foi realizado com os seguintes objetivos: avaliar a real disponibilidade dos observadores, averiguar a variabilidade interpessoal, estimar o tempo necessário e estabelecer o cronograma, a fim de elaborar uma estratégia clara e objetiva, facilitando o seu desempenho na análise definitiva.

Para o estudo piloto, foram selecionados, por sorteio, dez prontuários.

Foram critérios de exclusão na análise do ECG : bloqueio de ramo do feixe de His, alterações do segmento ST em decorrência de sobrecarga ventricular esquerda, IAM prévio, dificuldade para a localização da área infartada através do E.C.G, ausência de registros seriados e/ou qualidade inadequada desses exames para as mensurações (Smith e Kennedy, 1987; Baskin et al., 1993). Cada caso era composto de três eletrocardiogramas correspondentes ao ECG 1, ECG 2 e ECG 3 conforme descrito anteriormente.

Para a anotação das medidas efetuadas forneceu-se uma folha de coleta de dados (anexo II), contendo as instruções necessárias.

Foi escolhido o segmento ST para a análise dos ECGs. A derivação com a maior elevação do segmento ST foi a utilizada para comparação seriada (Richardson et al., 1988). Para a linha de base utilizou-se como referência o segmento TP prévio (Richardson et al., 1988; Saran et al., 1990). As medidas da alteração do segmento ST (supradesnível ou infradesnível) foram efetuadas tanto no ponto J (Hogg et al., 1988) como a 0,06 segundos deste (Krucoff et al., 1986). Também, para efeito de avaliação desta fase foi elaborado um questionário (anexo III), baseado em propostas de estratégias de análise de pré-testes e estudos

pilotos (Hulley e Cummings, 1988).

A variabilidade interobservador foi determinada através dos seguintes métodos estatísticos: percentual de acordo e correlação (coeficiente de correlação) (Polit e Hungler, 1985).

Resultados do Estudo Piloto: Foram analisados 10 pacientes, 30 traçados eletrocardiográficos, sendo rastreadas 360 derivações. Foram excluídos 2 casos pelo observador 1 e outro pelo observador 2. Em 3 casos, não foi possível a análise dos resultados em virtude da utilização de variáveis não numéricas por parte de um dos observadores. Além disso, um deles anotou somente os dados relativos ao infradesnível do segmento ST. A averiguação da variabilidade interobservador ficou, portanto, restrita a cinco casos e apenas naquelas derivações aonde as medidas tinham sido efetuadas. Foram correlacionadas, então, 120 medidas. Obteve-se, no conjunto, uma pobre correlação ($r= 0,60$), sugerindo uma grande variabilidade interobservador, uma vez que medidas rigorosamente iguais foram detectadas em apenas 44% dos registros. No entanto, admitindo-se uma variação máxima de 1 mm, a concordância nas medidas efetuadas entre os observadores esteve em 73,5% .

4.3.2 METODOLOGIA ADOTADA APÓS O ESTUDO PILOTO

Após a análise dos resultados do estudo piloto, foram realizadas reuniões entre os observadores independentes e o autor do trabalho a partir das quais foi elaborado o “Manual de Procedimentos do Estudo”, redigido com base no consenso, nas críticas e nas sugestões desta fase (anexo IV). A partir das

respostas do questionário administrado (anexo III), concluiu-se que, embora os procedimentos estabelecidos para a execução do processo estivessem claros, o método proposto foi considerado difícil de executar. Além disso, foi considerada a hipótese de não haver tempo hábil para a execução de todo o protocolo proposto no projeto definitivo.

O formulário final, elaborado a partir das sugestões dos observadores nessa primeira fase (anexo V), teve como principais modificações: a mensuração do desnível do segmento ST somente em uma derivação e restrita ao ponto J, considerando-se o maior supradesnivelamento. Foi solicitada ainda a citação do grupo de derivações envolvidas (anexo IV), no intuito de determinar a ARI (Rautaharju et al., 1992).

Nessa fase preliminar, foram identificados os erros, planejadas as atitudes, consideradas e implementadas as contra-medidas, padronizados e estabelecidos os controles (Hosotani, 1989). Sabe-se que quanto maior a carga ou a tarefa interpretativa do observador, maior o risco de cometer erros ou vícios (Polit e Hunglel, 1985).

4.4. A CINEANGIOCORONARIOGRAFIA COMO PADRÃO OURO DO TESTE DIAGNÓSTICO NOS PACIENTES ESTUDADOS

No estudo ideal de um teste diagnóstico, todos os pacientes também efetuam um procedimento diagnóstico definitivo (teste "padrão ouro") para estabelecer o seu estado verdadeiro (Sox, 1986). O "padrão ouro" é freqüentemente difícil de ser determinado e na maior parte das vezes é um teste

oneroso, que apresenta riscos para o paciente (Fletcher et al., 1991). A cineangiocoronariografia tem sido utilizada como o teste “padrão ouro” para averiguar a eficácia dos parâmetros de reperfusão no IAM (Clemmensen et al., 1990; Krucoff et al., 1993b).

O protocolo inicial estipulava que a cateterização cardíaca eletiva fosse efetuada entre 48 e 72 horas após a admissão do paciente (Heinisch et al., 1989a). Posteriormente, a recomendação era de que o exame fosse efetuado antes da alta hospitalar. Nesse estudo foram incluídos os pacientes que efetuaram o exame até o vigésimo primeiro dia após a admissão.

Na maioria dos casos, a técnica de cateterismo utilizada foi por acesso através de dissecação da artéria braquial direita, na prega do cotovelo (Técnica de Sones) (Reagan et al., 1994). Em poucos casos foi utilizada a via percutânea transfemoral (Técnica de Judkins) (Judkins, 1967). Os sistemas coronarianos direito e esquerdo foram avaliados nas projeções oblíquas anterior direita e esquerda, e com inclinação crânio-caudal, quando necessário. A ventriculografia esquerda foi obtida através da injeção de contraste radiopaco (Hypaque®) procedendo-se às filmagens nas projeções oblíquas anterior direita e esquerda. Foi utilizado filme de 35 mm (Kodak®) para registro e arquivo das imagens obtidas.

4.4.1. METODOLOGIA DA REANÁLISE DOS CATETERISMOS

Os angiogramas foram avaliados por dois observadores médicos, com especialização em hemodinâmica e angiocardiografia, que desconheciam os

dados clínicos e os registros eletrocardiográficos dos pacientes. Foi indicado o grupo de derivações eletrocardiográficas com alterações (Rautaharju et al., 1992), para auxílio na identificação da ARI (Barbash, 1990). O padrão de controle de qualidade foi aferido através do número de leituras de exames do último ano (DeRouen et al., 1977), sendo que, em 1993, cada um dos participantes tinha realizado cerca de 1.000 cateterismos cardíacos.

A rotina do procedimento de reanálise da coronariografia (anexo VI) foi fornecida aos observadores na forma de “Manual de Procedimentos”, contendo uma breve revisão bibliográfica. Os seguintes parâmetros foram incluídos para a identificação, através da inspeção visual: sítio de cada lesão (Halon et al., 1983) e grau de recanalização (TIMI, 1985).

Na determinação da ARI foram considerados os ramos maiores das artérias coronárias : direita, descendente anterior e circunflexa (James et al., 1985; Gotsman et al., 1992). O grupo de derivações eletrocardiográficas envolvidas, presença de defeito de enchimento intraluminal sugestivo de trombo e de anormalidades na ventriculografia em associação com a determinação da dominância foram informações auxiliares utilizadas na determinação da ARI (Blanke et al., 1984).

Os achados em relação à patência foram classificados de acordo com os graus de recanalização (TIMI, 1985): Zero (0) : oclusão completa: não há enchimento anterógrado da ARI; 1: perfusão mínima: o contraste ultrapassa discretamente, mas pára nas proximidades do sítio de oclusão, não havendo opacificação do leito distal; 2: perfusão parcial: taxa reduzida de entrada e de

desaparecimento do contraste no leito coronariano distal; 3: perfusão completa: entrada e desaparecimento normais do contraste no ponto de oclusão e no leito coronariano distal.

Foram considerados recanalizados os pacientes com graus 2 ou 3 e não recanalizados com graus 0 ou 1 (Granger et al., 1992; Anderson et al., 1993).

Foi solicitada uma segunda reanálise do cateterismo quando constatada discordância de opinião.

Os dados foram registrados em um formulário apropriado (anexo VII).

4.5. ANÁLISE DOS DADOS

Trata-se de um estudo de testes diagnósticos. É descrita a maneira como os pacientes foram selecionados e tem como referência um teste considerado padrão ouro aplicado a maioria dos indivíduos de forma padronizada. Os resultados do estudo são apresentados em termos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, acurácia, curvas ROC (Receiver Operator Characteristic) e razões de verossimilhança (Likelihood Ratios) (Jaeschke et al., 1994b).

As variáveis dicótomas foram expressas por sua frequência e analisadas, quando necessário, pelo teste do qui-quadrado (Spiegel, 1971). As variáveis contínuas foram expressas pela média e erro padrão da média. Estes resultados foram analisados através do teste t-Student ou análise de variância (ANOVA) e complementados, com testes de Scheffé e de Bonferroni. Foram utilizados os programas Epi Info[®] versão 5.0; Excel[®] versão 4.0 (MS, EUA), GB-Stat[®] for MS

Windows versão 5.0 e FIG[®] para efetuar as análises e construir os gráficos. Considerou-se estatisticamente significativo quando $P < 0,05$. Quando necessário, foi calculado o intervalo de confiança de 95% (I.C. 95%) (Bulpitt, 1987; Dujardin et al., 1993). A medida da variação do segmento ST foi expressa através das frações e percentuais de alteração (Hogg et al., 1988; Saran et al., 1990). Definiu-se como “fração de alteração 1” (*Fralt 1*) o resultado da subtração da medida do maior supradesnível no ECG 1 (M1) do valor do desnível do segmento ST na mesma derivação do ECG 2 (M2), dividido pelo valor da M1; [$Fralt 1 = (M1 - M2) / M1$]. A “fração de alteração 2” (*Fralt 2*), expressa o resultado da subtração do valor da M1 pela medida do desnível do segmento ST na mesma derivação do ECG 3 (M3), dividido pelo valor da M1; [$Fralt 2 = (M1 - M3) / M1$]. Já a “fração de alteração 3” (*Fralt 3*), corresponde ao resultado da subtração dos valores da M2 por M3, dividido pelo valor da M2; [$Fralt 3 = (M2 - M3) / M2$]. Os percentuais de alteração (*Palt*) correspondem à multiplicação das respectivas frações de alteração por 100 (Saran et al., 1990). Os resultados do *Palt* foram divididos nos seguintes intervalos: menor ou igual a 0%; maior do que 0 e menor ou igual a 25%; maior do que 25 e menor ou igual a 50%; maior do que 50 e menor ou igual a 75%; e maior do que 75 e menor ou igual a 100% (Barbash, 1990; Saran et al., 1990).

A sensibilidade (S) do teste foi aferida segundo a fórmula : frequência dos achados verdadeiros positivos, dividida pelo somatório das frequências dos verdadeiros positivos e falso negativos (Fletcher et al., 1991). Um dado verdadeiro positivo (VP) foi definido como aquele relacionado à presença de

sinais de recanalização no teste diagnóstico eletrocardiográfico em estudo, coexistindo com a patência da ARI na cineangiocoronariografia. Um falso negativo (FN) foi definido quando houvesse ausência de sinais de recanalização no estudo eletrocardiográfico e patência confirmada da ARI na cinecoronariografia; $[S = VP / (VP + FN)]$ (Kircher et al., 1987).

A especificidade (E) do teste foi determinada pela divisão dos achados verdadeiros negativos pela soma dos verdadeiro negativos mais falso positivos (Fletcher et al., 1991). Um dado verdadeiro negativo (VN) foi definido quando houvesse ausência de sinais de recanalização, tanto no teste diagnóstico eletrocardiográfico como na coronariografia. Por sua vez, um falso positivo (FP) foi definido quando houvesse sinais de recanalização no teste diagnóstico eletrocardiográfico associado com oclusão da ARI, na coronariografia $[E = VN / (VN + FP)]$ (Kircher et al., 1987).

O valor preditivo positivo (VPP) foi determinado na divisão dos VP pela soma dos FP e VP; $[VPP = VP / (VP + FP)]$ (Goldman, 1991). Da mesma forma, o valor preditivo negativo (VPN) foi determinado na divisão dos VN pela soma dos FN e VN; $[VPN = VN / (VN + FN)]$ (Goldman, 1991).

A acurácia (A) foi mensurada pela divisão da soma dos VP e VN pela soma de todos os resultados $[A = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)]$ (Goldman, 1991).

A curva ROC foi construída em um gráfico, colocando-se na ordenada os valores da sensibilidade e na abscissa a taxa de falso positivo (1 - especificidade) (Hanley e McNeil, 1982; 1983; Thompson e Zucchini, 1989; Bortheyry et al.,

1994). Os pontos de corte (*cut off*) foram previamente determinados (Fletcher et al., 1991) a cada variação de 10% do *Palt*. Foi calculada a área abaixo da curva através da soma das áreas dos trapézios (Hanley e Mc Neil, 1983; Chapra e Canale, 1985; Thompson e Zucchini, 1989). As áreas das curvas foram comparadas através de programa de computador específico (ROC Curve Analyser[®]).

As razões de verossimilhança (Likelihood Ratios, *LHR*) foram expressas em chances. Foram estratificadas as probabilidades pré-teste de patência na coronariografia através dos resultados dos percentuais de alteração (*Palt*) do segmento ST. A variável (*Palt*) foi categorizada nos intervalos anteriormente citados, obtendo-se as *LHR* dos intervalos (*LHRi*); (*LHRi*): $[VP/(VP+FN)/FP/(FP+VN)]$ (Dujardin et al., 1993). A partir dos pontos de corte (a cada variação positiva de 10% do *Palt* ou *Palt* menor do que 0), calcularam-se as *LHR* positivas e negativas (BOCK et al., 1994). Para um resultado do teste positivo, a *LHR* foi assim calculada: $[VP/(VP+FN)] / [FP/(FP+VN)]$ (Jaeschke et al., 1994b). Já para um resultado do teste negativo, a *LHR* foi estimada segundo a seguinte fórmula : $[1 - \text{SENSIBILIDADE} / \text{ESPECIFICIDADE}]$ (Dujardin et al., 1993). Os valores da *LHR* indicam o quanto que um resultado de um teste diagnóstico aumentará ou diminuirá a probabilidade pré-teste de uma condição alvo, podendo-se estimar que a chance de ocorrência ou ausência do fenômeno analisado é alta (valores maiores do que 10 ou menores que 0,1), moderada (valores maiores do que 5 e menores do que 10; valores de 0,1 a 0,2), pequena (valores de 2 a 5; de 0,2 a 0,5) e insignificante (valores de 1 a 2; de 0,5 a 1)

(Jaeschke et al., 1994b). Um valor de *LHR* maior do que 1 aumenta a probabilidade que a entidade pesquisada pelo teste esteja presente. De modo oposto, medidas de *LHR* menores do que 1 diminuem esta probabilidade (Jaeschke et al., 1994b).

O número de pacientes disponíveis para este estudo é limitado. A estratégia estatística adotada foi acrescentar o cálculo do intervalo de confiança de 95% aos principais resultados (Browner et al., 1988; Dujardin et al., 1993). Assim, foi possível determinar o efeito do teste diagnóstico para detectar a presença do evento pesquisado (Browner et al., 1988; Kokoska e Nevison, 1989)

5. RESULTADOS

5.1 DADOS CLÍNICOS DA CASUÍSTICA TOTAL

Entre dezembro de 1987 e dezembro de 1992 foram admitidos na unidade coronariana do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina cerca de 1.160 pacientes com o diagnóstico de IAM. Foram tratados com EQ 262 pacientes (22,5%). O sexo masculino foi representado por 214 (81,7%) indivíduos e o feminino por 48 (18,3 %) com uma proporção de 4,5 : 1. Cerca de 98% (n= 255) eram da cor branca . A faixa etária variou de 26 a 79 anos (54,3 \pm 0,6 anos), sendo que 47 pacientes (17,9 %) tinham idade igual ou superior a 65 anos. Por ordem decrescente, as seguintes paredes do ventrículo esquerdo estavam relacionadas com o IAM: inferior (n=138; 52,7%), anterior (n=122; 46,6%) e lateral (n= 2; 0,8%). A causa mais freqüente de exclusão dos pacientes para a terapia trombolítica foi o tempo do início dos sintomas superior a 6 horas.

O tempo médio entre o início dos sintomas até a administração da droga trombolítica foi registrado em 181 pacientes (3,1 \pm 1,6 horas).

Na ocasião, foram detectados os seguintes sinais de reperfusão: alívio da dor (n= 124; 47,5%); arritmias de reperfusão (n= 122; 46,8%); retorno do segmento ST à linha de base (n= 117; 44,8%) e pico enzimático precoce da CK-MB (n= 108; 41,4%).

Na fase hospitalar ocorreram 16 óbitos (6,1%) e foi detectada clinicamente a presença de reinfarto em 11 pacientes (4,2%).

5.2 AMOSTRA SELECIONADA PARA A REANÁLISE DOS ECG

Foram incluídos no presente estudo os ECG de 204 pacientes. Os demais (n= 58) foram excluídos da análise eletrocardiográfica pelos seguintes motivos: reinfarto (n= 11), diagnóstico definitivo de angina instável (n= 4), uso intracoronário da EQ (n= 4), ausência do prontuário (n= 2) ou dos ECG seriados (n= 14) e qualidade inadequada dos traçados para as medidas propostas (n= 23). No atendimento destes pacientes, vários foram os fatores que comprometeram a qualidade técnica dos ECG, sendo observadas, principalmente, oscilações na linha de base e interferências. As prováveis interferências causadas pelos pacientes foram devidas à sudorese, movimentação durante o exame, tensão e/ou contratura muscular. Já as prováveis interferências causadas pelo aparelho poderiam ser atribuídas a eletrodos sujos, mau contato entre estes e o fio condutor, além da aplicação insuficiente de gel. Constatou-se também a falta de ligação terra apropriada.

O grupo de pacientes excluídos não diferiu significativamente do selecionado em relação às variáveis clínicas e aos critérios de reperfusão, sendo observada apenas diferença significativa na frequência de alteração do segmento ST (tabela II).

TABELA II : CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CRITÉRIOS DE REPERFUSÃO CORONÁRIA DE PACIENTES COM IAM TRATADOS COM ESTREPTOQUINASE, SELECIONADOS PARA A REANÁLISE DOS ELETROCARDIOGRAMAS.

Variáveis analisadas	Amostra selecionada (n=204)	Grupo excluído (n=58)	Total de pacientes (n=262)	P
Idade (média ± epm)	53,7 ± 0,7	54,3 ± 1,4	54,3 ± 0,6	0,53
Sexo masculino (n/ %)	170/ 83,3	44/ 75,8	214/ 81,7	0,19
Masculino/feminino	5 : 1	4 : 1	4,5 : 1	
Parede anterior (n/ %)	99/ 48,5	23/ 39,7	122/ 46,6	0,23
Óbito (n/ %)	13/ 6,4	03/ 5,2	16/ 6,1	0,97
Crítérios de reperfusão:				
Retorno do ST ^a (n/ %)	100/ 49	17/ 29,3	117/ 44,8	0,01*
Alívio da dor (n/ %)	101/ 49,5	24/ 41,4	125/ 47,9	0,27
Arritmia (n/ %)	98/ 48	24/ 41,4	122/ 46,8	0,37
Pico enzimático ^b (n/ %)	88/ 43	20/ 34,5	108/ 41,4	0,24

Fonte: Banco de dados do trabalho. a: Análise aleatória individual dos eletrocardiogramas na ocasião do atendimento; b: Valor máximo da CK-MB até 12 horas após o tratamento trombolítico. * P < 0,05

Portanto, os ECG selecionados dos 204 pacientes foram encaminhados para a reanálise pelos observadores escolhidos.

5.3 AMOSTRA SELECIONADA PARA A REANÁLISE DO CATETERISMO CARDÍACO

Em 213 pacientes (81,3%) com IAM e tratados com EQ foi efetuado o cateterismo cardíaco, em média $6,3 \pm 4,4$ dias após a admissão. Como mostra a figura 1, os motivos que impediram a realização do procedimento (n= 49) foram: recusa do paciente, óbito e problemas técnicos com o aparelho do cateterismo.

Foi realizada a reanálise de 184 filmes. Os pacientes que não foram incluídos no reestudo (n= 29) tiveram o exame encaminhado para outro serviço ou houve sua perda no processo de arquivo.

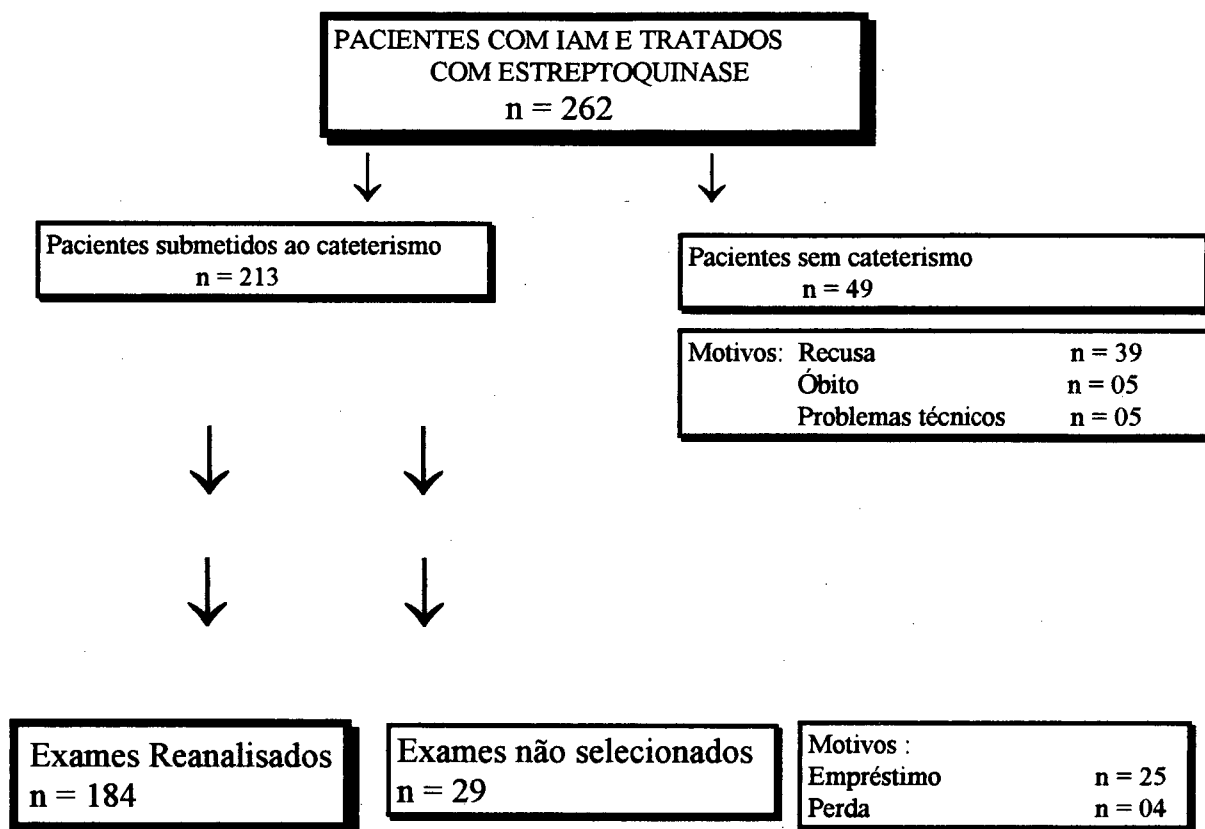


Figura 1: Exames selecionados para o estudo cineangiocoronariográfico.

Também não foram observadas diferenças significativas entre a amostra selecionada e a excluída, exceto em relação ao número de óbitos e a frequência de retorno do segmento ST à linha de base no ECG (tabela III).

TABELA III: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CRITÉRIOS DE REPERFUSÃO CORONÁRIA DE PACIENTES COM IAM TRATADOS COM ESTREPTOQUINASE, SELECIONADOS PARA REANÁLISE DA CINEANGIOCORONARIOGRAFIA.

Variáveis analisadas	Amostra selecionada (n=184)	Grupo excluído (n= 78)	Total de pacientes (n=262)	P
Idade (média ± epm)	53,9 ± 0,7	54,3 ± 1,2	54,3 ± 0,6	0,53
Sexo masculino (n/ %)	154/ 83,7	60/ 76,9	214/ 81,7	0,19
Masculino/feminino	5 : 1	3,4 : 1	4,5 : 1	0,19
Parede anterior (n/ %)	89/ 48,4	33/ 42,3	122/ 46,6	0,37
Óbito (n/ %)	05/ 3,3	11/ 14,1	16/ 6,1	0,01*
Crítérios de reperfusão:				
Retorno do ST ^a (n/ %)	90/ 48,9	27/ 34,6	117/ 44,8	0,03*
Alívio da dor (n/ %)	88/ 47,8	37/ 47,4	125/ 47,9	0,95
Arritmia (n/ %)	87/ 47,3	35/ 44,9	122/ 46,8	0,72
Pico enzimático ^b (n/ %)	77/ 41,6	31/ 39,8	108/ 41,4	0,75

Fonte: Banco de dados do trabalho. a: Análise aleatória individual dos eletrocardiogramas na ocasião do atendimento; b: Valor máximo da CK-MB até 12 horas após o tratamento trombolítico. * P < 0,05

Após a segunda leitura dos filmes de cateterismo, a variabilidade interobservador, medida pelo percentual de desacordo, foi de 6 % (P > 0,05).

A tabela IV mostra que não houve discordância na determinação da ARI, quando se tratava da artéria coronária descendente anterior. Em duas ocasiões, porém, os observadores divergiram entre as coronárias direita e circunflexa (P > 0,05). Não foi possível determinar a ARI em 11% dos exames reanalisados (tabela IV).

TABELA IV: ARTÉRIAS CORONÁRIAS RELACIONADAS AO IAM EM PACIENTES TRATADOS COM ESTREPTOQUINASE, NO INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DE SANTA CATARINA, SEGUNDO A OPINIÃO DE DOIS OBSERVADORES.

Artéria coronária	Observador 1		Observador 2	
	n	(%)	n	(%)
Direita	64	(39,3)	66	(40,2)
Circunflexa	17	(10,4)	15	(09,2)
Descendente Anterior	82	(50,3)	82	(50,0)
Total	163	(100,0)	164	(100,0)

Fonte: Banco de dados do trabalho. Não foi possível determinar a ARI em 11% dos exames reanalisados.

Quanto à opinião dos observadores sobre o grau de recanalização, observou-se que, após duas leituras, houve consenso em 100% na atribuição do grau 3 (tabela V). Na atribuição dos graus 0, 1 e 2 notou-se discordâncias entre os observadores (tabela V). Entretanto, considerando como recanalizados os pacientes com os graus 2 e 3, obteve-se uma taxa de patência de 72,2% e de 71,1% para cada observador, respectivamente, sem diferença significativa ($P > 0,05$). Vale ressaltar que na oportunidade do atendimento dos pacientes a taxa de recanalização estimada foi de 69% .

TABELA V: GRAU DE RECANALIZAÇÃO DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS RELACIONADAS AO IAM EM PACIENTES TRATADOS COM ESTREPTOQUINASE, NO INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DE SANTA CATARINA, SEGUNDO A OPINIÃO DE DOIS OBSERVADORES .

Grau de Recanalização (TIMI) ^a	Observador 1		Observador 2	
	n	(%)	n	(%)
0	35	(19,9)	44	(25,4)
1	14	(07,9)	06	(03,5)
2	11	(06,3)	07	(04,1)
3	116	(65,9)	116	(67,0)
Total	176	(100)	173	(100)

Fonte: Banco de Dados do Trabalho . a : TIMI 0: oclusão completa, 1: perfusão mínima, 2: perfusão parcial, 3: perfusão completa. A classificação foi inconclusiva em 8 e em 11 exames para os observadores 1 e 2 , respectivamente.

5.4 AMOSTRA SELECIONADA PARA A COMPARAÇÃO DOS DADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS COM A PATÊNCIA AFERIDA NA CORONARIOGRAFIA

Para a comparação dos resultados da reanálise, foram utilizadas as medidas efetuadas pelo observador 1 tanto do ECG quanto do cateterismo. Foi

possível comparar os resultados das coronariografias de 120 pacientes com os seus respectivos eletrocardiogramas seriados. Novamente, um processo de seleção excluiu pacientes deste estudo devido à indisponibilidade de ECG, aos exames descartados pelos observadores do ECG, à indefinição da patência e/ ou à realização do cateterismo após 21 dias do IAM (figura 2).

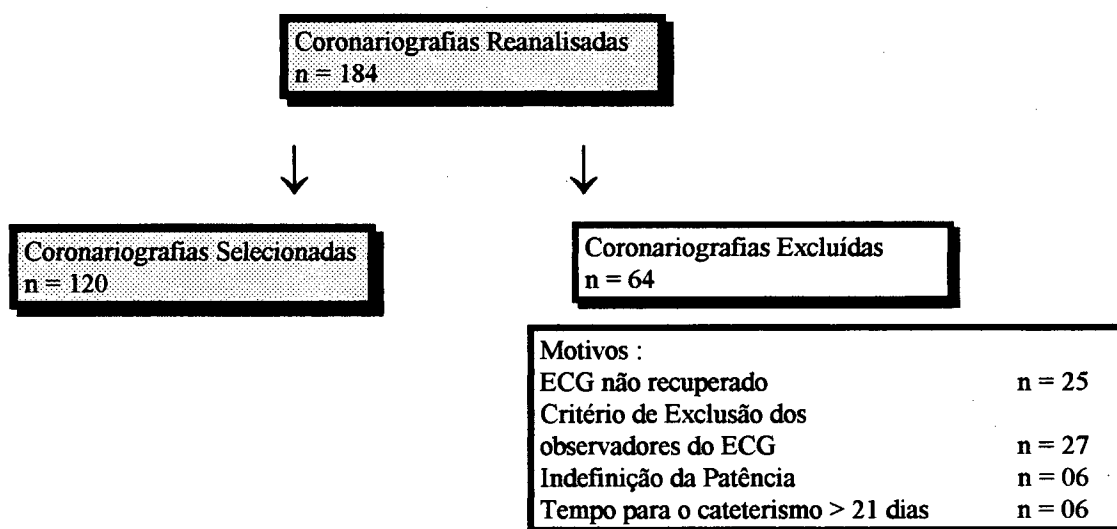


Figura 2 : Pacientes selecionados para a comparação dos dados do ECG com os do cateterismo cardíaco.

A amostra selecionada final (n= 120) não diferiu significativamente do grupo excluído em relação aos dados clínicos e aos critérios de reperfusão (tabela VI).

TABELA VI : CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CRITÉRIOS DE REPERFUSÃO CORONÁRIA DE PACIENTES COM IAM, TRATADOS COM ESTREPTOQUINASE, SELECIONADOS PARA A COMPARAÇÃO DOS DADOS DO ECG E DO CATETERISMO CARDÍACO.

Variáveis analisadas	Amostra selecionada (n=120)	Grupo excluído (n=142)	Total de pacientes (n=262)	P
Idade (média \pm d.p.)	52,6 \pm 0,9	54,3 \pm 0,9	54,3 \pm 0,6	0,53
Sexo masculino (n/ %)	100/ 83,3	114/ 80,28	214/ 81,7	0,52
Masculino/feminino	5 : 1	4 : 1	4,5 : 1	
Parede anterior (n/ %)	54/ 45,0	68/ 47,9	122/ 46,6	0,64
Óbito (n/ %)	04/ 3,3	12/ 8,5	16/ 6,1	0,14
Crítérios de reperfusão:				
Retorno do ST ^a (n/ %)	57/ 47,5	60/ 42,3	117/ 44,8	0,39
Alívio da dor (n/ %)	55/ 45,8	70/ 49,3	125/ 47,9	0,57
Arritmia (n/ %)	54/ 45,0	68/ 47,9	122/ 46,8	0,64
Pico enzimático ^b (n/ %)	50/ 41,6	58/ 40,8	108/ 41,4	0,62

Fonte: Banco de dados do trabalho. a: Análise aleatória individual dos eletrocardiogramas na ocasião do atendimento; b: Valor máximo da CK-MB até 12 horas após o tratamento trombolítico.

5.5 VARIÁVEIS ESTUDADAS NA AMOSTRA SELECIONADA

ONDA Q

Foi registrada a presença de onda Q em 100 (83%) dos ECG de pacientes com IAM, tratados com trombolítico. A ausência de onda Q (n= 20; 17%) não foi associada com uma maior possibilidade de recanalização da ARI (P > 0,05).

LOCALIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DO IAM

O grupo de derivações i (D2, D3 e aVF) foi o mais citado (n= 62; 51,7%) como associado ao IAM, seguido do a (V1 - V5) (n= 55; 45,8%) e do I (D1, aVL, V6) (n= 03; 2,5%)(tabela VI). Constatou-se a recanalização da ARI em 79% dos pacientes do grupo i (n= 49) e em 74,5% do a (n= 41), não havendo diferença significativa entre os grupos (P > 0,05). Todos os pacientes (n= 03) do

grupo I apresentaram evidências angiográficas de recanalização após o tratamento (tabela VII).

A ARI predominantemente associada ao grupo de derivações i foi a coronária direita; ao grupo a, a descendente anterior e no grupo I não houve predomínio de uma artéria coronária (tabela VII). Neste estudo, a frequência da artéria coronária circunflexa como ARI foi baixa (n: 11; 9,2%), estando pérvia, na oportunidade do cateterismo, em todos os pacientes estudados (tabela VII). O envolvimento da artéria circunflexa como ARI foi mais frequentemente relacionado com o grupo de derivações i nas medidas eletrocardiográficas (tabela VII).

TABELA VII: FREQUÊNCIA DO GRUPO DE DERIVAÇÕES NO ECG E DA ARTÉRIA NA CORONARIOGRAFIA RELACIONADAS AO IAM EM PACIENTES TRATADOS COM TROMBOLÍTICO

Grupo de Derivações ^a	Artéria Relacionada ao Infarto Agudo do Miocárdio ^b			Total
	Direita	Descendente Anterior	Circunflexa	
i (D2, D3, aVF)	50	03	09	62
a (V1-V5)	00	54	01	55
I (D1, aVL, V6)	01	01	01	03
Total (pérvias/ocluidas)	51 (40/11)	58 (42/16)	11(11/0)	120(93/27)

Fonte: Banco de dados do trabalho. a: grupo de derivações relacionado ao IAM citado pelos observadores do ECG, sem o conhecimento do resultado da coronariografia; b: resultado da análise independente dos observadores do cateterismo.

MEDIDAS DO SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST

As medidas seriadas da variável “supradesnível do segmento ST” (M1, M2 e M3) efetuadas pelos observadores independentes tiveram uma boa correlação ($r = 0,90$), indicando um alto grau de concordância entre ambos.

Os valores médios das medidas dos supradesniveleamentos do segmento ST no pacientes com IAM e com a artéria coronária pérvia após o trombolítico não diferiram significativamente daqueles obtidos no grupo que não obteve sucesso com o tratamento (tabela VIII) (figura 3).

TABELA VIII: VALORES MÉDIOS (mm) DAS MEDIDAS DO SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST NOS ECG DE PACIENTES COM IAM E TRATADOS COM TROMBOLÍTICO

Medidas	PATÊNCIA DA ARTÉRIA RELACIONADA AO IAM		P
	Presente média (IC 95%) ^a	Ausente média (IC 95%)	
M 1 ^b	3,8 (3,3 - 4,4)	3,5 (2,6 - 4,4)	0,54
M 2 ^c	3,0 (2,5 - 3,5)	3,4 (2,5 - 4,4)	0,43
M 3 ^d	1,1 (0,8 - 1,3)	1,6 (0,9 - 2,4)	0,20

Fonte: Banco de dados do trabalho. a: intervalo de confiança de 95%; b: medida efetuada no eletrocardiograma da admissão, pré-trombolítico; c: medida efetuada no ECG realizado imediatamente após o término da infusão do fibrinolítico; d: medida do ECG efetuada até 24 horas após o final da trombólise.

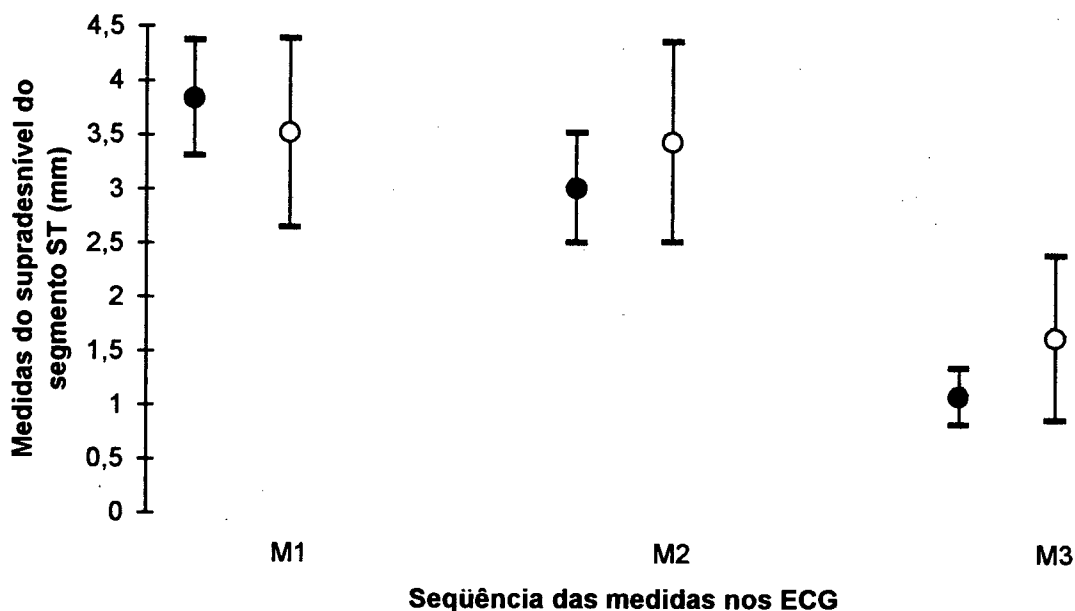


Figura 3: Valores médios das medidas seriadas do supradesnivelamento do segmento ST em pacientes com IAM tratados com trombolítico. Cada símbolo representa as médias do grupo reperfundido (●, n = 93) e não recanalizado (○, n = 27) e as barras o intervalo de confiança de 95%.

Na análise global dos dados e na estratificação dos grupos (recanalizados/não recanalizados), os valores das medidas: **M1** e **M2** não diferiram significativamente entre si ($P > 0,05$). No entanto, constatou-se diferença significativa entre os valores **M1** e **M3** ($P < 0,01$) e **M2** e **M3** ($P < 0,05$).

FRAÇÃO DE ALTERAÇÃO DO SEGMENTO ST (Fralt)

O valor médio da fração de alteração do segmento ST entre o ECG 1 e o ECG 2 (*Fralt 1*) foi de $0,15 \pm 0,10$. Não se observou diferença significativa nos valores da *Fralt 1* dos pacientes com a ARI recanalizada (*Fralt 1* = $0,20 \pm 0,10$) e não recanalizada (*Fralt 1* = $-0,02 \pm 0,20$) (figura 4 A).

Da mesma forma, os valores da fração de alteração do segmento ST entre

o ECG 1 e o ECG 3 (*Fralt 2*) não foram estatisticamente diferentes, quando se comparou a presença (*Fralt 2* = $0,68 \pm 0,13$) ou a ausência (*Fralt 2* = $0,49 \pm 0,19$) da patência da ARI (figura 4 B). Por sua vez, também não foi constatada diferença significativa nos valores da fração de alteração do segmento ST entre o ECG 2 e o ECG 3 (*Fralt 3*), quando a patência da ARI estava presente (*Fralt 3* = $0,54 \pm 0,13$) ou ausente (*Fralt 3* = $0,48 \pm 0,26$) (figura 4 C).

PERCENTUAL DE ALTERAÇÃO DO SEGMENTO ST (*Palt*)

A distribuição das freqüências dos percentuais de alteração do segmento ST entre os ECGs seriados, antes e após o trombolítico, e a relação com a classificação da patência (TIMI), estão demonstrados na tabela IX. Nota-se que em alguns pacientes houve incremento no supradesnívelamento do segmento ST, caracterizado por *Palt* menor do que 0%, sendo mais freqüente entre o ECG 1 e o ECG 2. Neste mesmo grupo, observou-se uma maior freqüência de pacientes com *Palt* menor ou igual a 0 % (n= 57; 47,5%) (figura 5).

Na análise seriada dos ECG, até 24 horas após a administração do trombolítico observou-se que na maioria dos pacientes (92,5%) ocorreu o retorno parcial do segmento ST à linha de base (*Palt* maior que 25%), independente do grau de patência aferido na cineangiocoronariografia (figura 6).

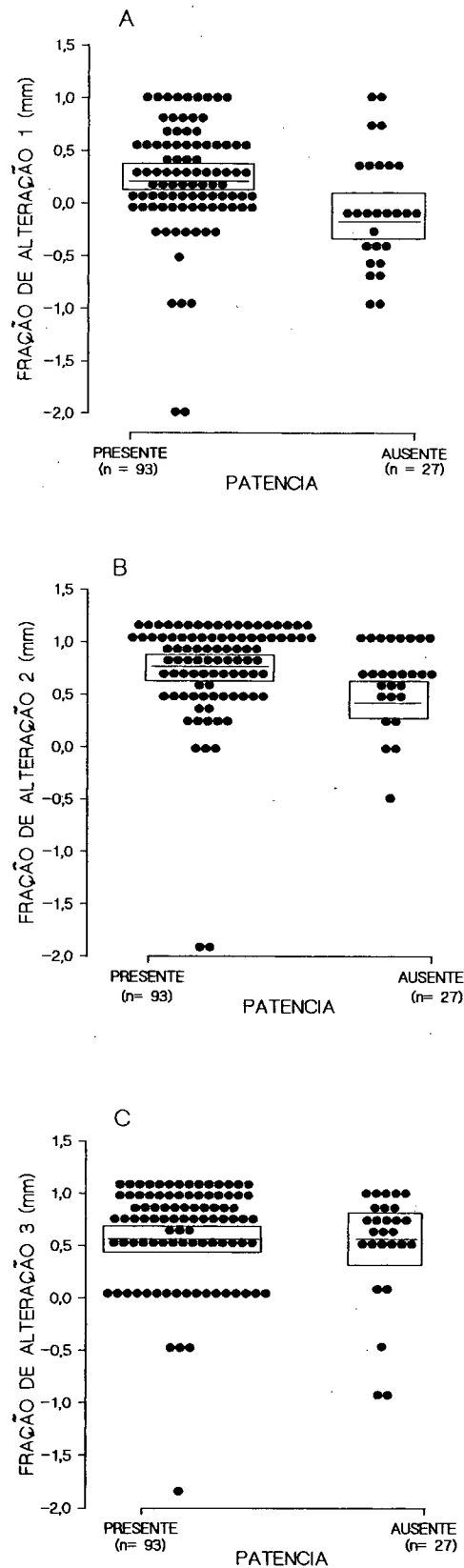


Figura 4: Distribuição dos valores da fração de alteração do segmento ST entre o ECG 1 e 2 (A), ECG 1 e 3 (B), ECG 2 e 3 (C) dos pacientes com IAM, tratados com trombolítico e a patência aferida no cateterismo. As linha indicam as médias e os retângulos os respectivos intervalos de confiança (95%).

TABELA IX: DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DOS PERCENTUAIS DE ALTERAÇÃO DO SEGMENTO ST NOS ECG SERIADOS DE PACIENTES COM IAM TRATADOS COM TROMBOLÍTICO E A PATÊNCIA CORONARIANA NA ANGIOGRAFIA.

Patência (TIMI)	PERCENTUAL DE ALTERAÇÃO (<i>Palt</i>)														
	1					2					3				
	<0	0-25	25-50	50-75	75-100	<0	0-25	25-50	50-75	75-100	<0	0-25	25-50	50-75	75-100
AUSENTE (0 e 1)	18	01	04	02	02	04	00	05	11	07	05	00	06	11	05
PRESENTE (2 e 3)	39	08	28	09	09	05	00	18	23	47	21	00	17	18	37
Total	57	09	32	11	11	09	00	23	34	54	26	00	23	29	42

Fonte: Banco de Dados do Trabalho. Percentual de alteração (*Palt*) 1= entre o ECG 1 e o ECG 2, *Palt* 2= entre o ECG 1 e o ECG 3, *Palt* 3= entre o ECG 2 e o ECG 3. ECG1= efetuado antes do trombolítico, ECG 2= no término da infusão do fibrinolítico, ECG 3= 24 horas após o tratamento. Os percentuais: ≤ 0 : menor ou igual a 0%; 0-25 : maior do que 0 e menor ou igual a 25%; 25-50 : maior do que 25 e menor ou igual a 50%; 50-75 : maior do que 50 e menor ou igual a 75%; 75-100 : maior do que 75 e menor ou igual a 100%.

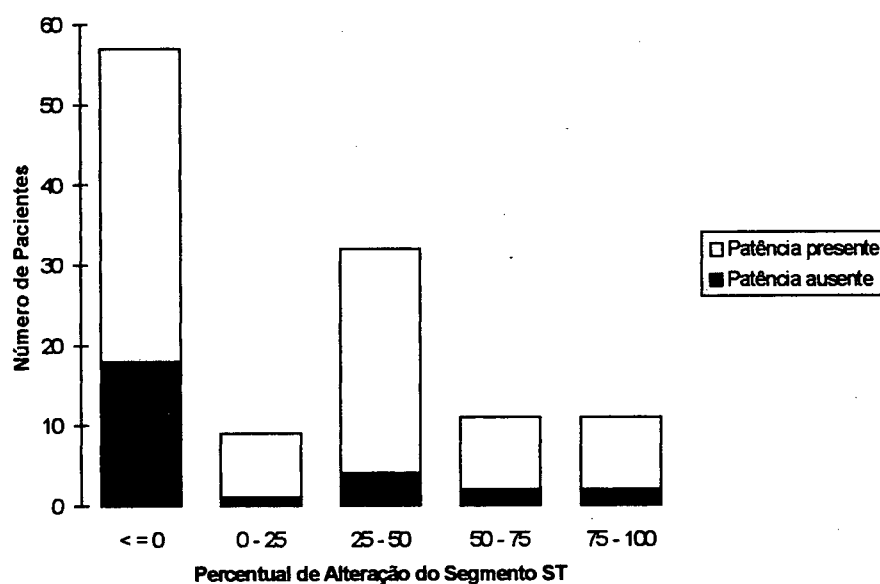


Figura 5: Distribuição de pacientes com IAM, de acordo com a patência coronariana e os percentuais de alteração do segmento ST. Os valores percentuais foram obtidos da análise dos ECG 1 (início) e dos ECG 2 (final da administração do trombolítico).

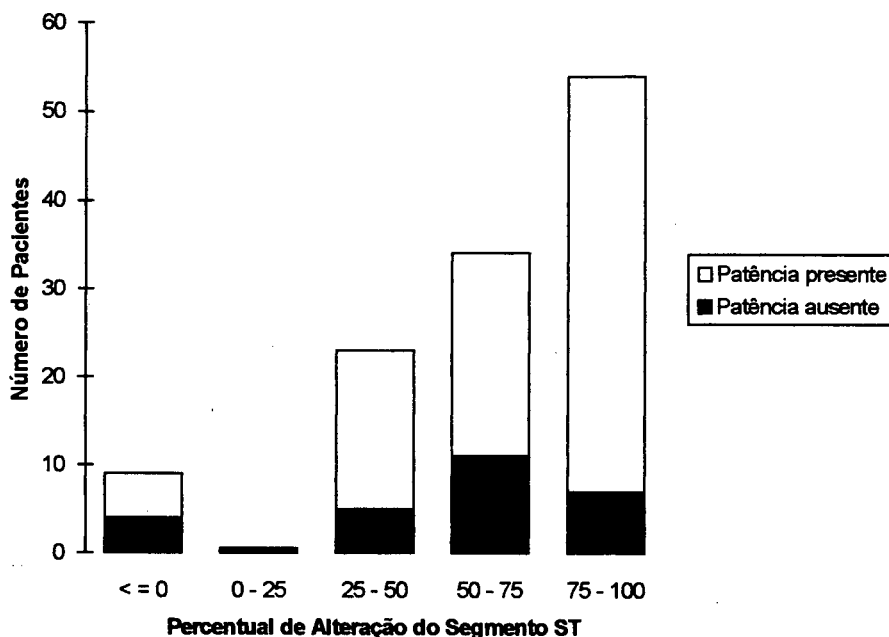


Figura 6: Distribuição de pacientes com IAM de acordo com a patência coronariana e os percentuais de alteração do segmento ST. Os valores dos percentuais foram obtidos da análise dos ECG 1 (início) e dos ECG 3 (24 horas pós terapia trombolítica).

VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO, SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA

A tabela X mostra a sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN) e acurácia (A) para os critérios diagnósticos obtidos a partir dos valores dos percentuais de alteração entre os ECG de pacientes com IAM, tratados com trombolítico, em nosso meio. Estes resultados foram obtidos através da análise dos dados de frequência dos percentuais de alteração entre os ECG. Os pontos de corte do *Palt 1* para a análise citada foram efetuados a cada 10% de variação positiva do mesmo.

A análise dos resultados da tabela X indica que a especificidade do

método para a detecção da reperfusão foi diretamente proporcional ao percentual

TABELA X: VALORES PERCENTUAIS DA SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO E ACURÁCIA DOS PERCENTUAIS DE ALTERAÇÃO DO SEGMENTO ST NOS ECGs SERIADOS DE PACIENTES COM IAM, TRATADOS COM ESTREPTOQUINASE, NO INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DE SANTA CATARINA.

Critério	Sensibilidade (IC 95%) ^a	Especificidade (IC 95%)	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo	Acurácia
Palt 1^b					
< 0%	14 (07 - 21)	62 (45 - 81)	56	17	25
≥ 0%	86 (79 - 93)	37 (19 - 55)	82	43	75
≥ 10%	58 (48 - 68)	67 (49 - 84)	86	32	60
≥ 20%	56 (46 - 66)	67 (49 - 84)	85	30	58
≥ 30%	48 (38 - 58)	70 (53 - 87)	85	28	53
≥ 40%	34 (24 - 44)	85 (72 - 98)	89	27	46
≥ 50%	32 (23 - 42)	85 (72 - 98)	50	19	44
≥ 60%	18 (10 - 26)	85 (72 - 98)	81	23	33
≥ 70%	10 (04 - 17)	89 (77 - 99)	77	22	28
≥ 80%	10 (04 - 16)	93 (82 - 99)	82	23	28
≥ 90%	10 (04 - 16)	93 (82 - 99)	82	23	28
= 100%	10 (04 - 16)	93 (83 - 100)	82	23	28
Palt 2^c					
< 0%	05 (01 - 10)	85 (72 - 98)	55	21	23
≥ 0%	94 (90 - 99)	15 (02 - 28)	79	44	76
≥ 10%	94 (90 - 99)	15 (02 - 28)	79	44	76
≥ 20%	94 (90 - 99)	15 (02 - 28)	79	44	76
≥ 30%	94 (88 - 98)	15 (01 - 28)	79	40	76
≥ 40%	89 (83 - 96)	22 (07 - 38)	80	37	74
≥ 50%	87 (80 - 94)	22 (07 - 38)	79	33	72
≥ 60%	75 (66 - 84)	37 (19 - 55)	80	30	66
≥ 70%	61 (51 - 71)	70 (53 - 88)	88	35	63
≥ 80%	49 (39 - 59)	74 (57 - 90)	87	30	55
≥ 90%	40 (30 - 50)	78 (62 - 93)	86	27	48
= 100%	40 (30 - 50)	78 (62 - 93)	86	27	48
Palt 3^d					
< 0%	04 (01 - 08)	89 (77 - 100)	57	21	23
≥ 0%	97 (91 - 99)	11 (01 - 23)	79	43	77
≥ 10%	77 (69 - 86)	18 (04 - 33)	77	19	64
≥ 20%	77 (69 - 86)	18 (04 - 33)	77	19	64
≥ 30%	76 (68 - 85)	18 (04 - 33)	76	18	63
≥ 40%	75 (66 - 84)	18 (04 - 33)	76	18	62
≥ 50%	75 (66 - 84)	18 (04 - 33)	76	18	62
≥ 60%	59 (49 - 59)	40 (22 - 59)	77	22	55
≥ 70%	46 (36 - 56)	70 (53 - 87)	84	27	52
≥ 80%	39 (29 - 49)	81 (67 - 96)	88	28	48
≥ 90%	30 (20 - 40)	81 (67 - 96)	85	25	42
= 100%	30 (20 - 39)	81 (67 - 96)	85	25	42

Fonte : Banco de Dados do Trabalho. a : IC 95%: intervalo de confiança de 95%. b: Percentual de alteração (Palt 1): corresponde ao resultado da subtração do desnível do segmento ST no ECG realizado antes do tratamento trombolítico (M1), do valor mensurado no ECG feito após a infusão da droga (M2)/ dividido pelo valor da M1 e multiplicado por 100. c : Palt 2: o resultado da subtração da M1 e da medida do desnível do segmento ST no ECG efetuado em 24 horas após o trombolítico (M3)/ dividido pelo valor da M1 e multiplicado por 100. d : Palt 3 : o resultado da subtração da M2 da M3, dividido pelo valor da M2 e multiplicado por 100.

de alteração positivo do segmento ST. Entretanto, também foram observados valores altos da especificidade quando houve aumento do supradesnível do segmento ST ($Palt < 0$).

Como mostra a tabela X, os valores da sensibilidade dos percentuais de alteração do segmento ST tendem a diminuir à medida que é atribuído um ponto de corte mais elevado. O aumento do supradesnível do segmento ST nos ECG seriados ($Palt < 0$) foi associado com baixos valores da sensibilidade.

CURVA ROC (Receiver Operating Characteristic)

As curvas ROC para os três percentuais de alteração do segmento ST foram traçadas para comparar o valor de cada critério eletrocardiográfico, analisado como preditor de reperfusão coronária nos pacientes com IAM, tratados com trombolítico (figura 7). Foi incluída uma linha de 45° através da origem com o intuito de melhor discriminar da chance os critérios não invasivos de recanalização estudados (figura 7). Desta forma, as curvas dos percentuais de alteração sobrepostas ou abaixo desta linha indicam que a capacidade discriminatória do teste não é melhor do que a chance. Como se pode observar no gráfico, isto ocorreu com a curva relacionada ao *Palt 3*.

Uma outra maneira de avaliar o método diagnóstico é através do cálculo da área abaixo da curva ROC, cujo valor expressa a qualidade preditiva do teste. O achado de um valor, da área abaixo da curva, de aproximadamente 0,5, indica que o teste não é melhor do que a chance. Neste estudo, os valores das áreas

abaixo das respectivas curvas ROC, obtidos a partir da soma das áreas dos trapézios do *Palt 1* ($0,65 \pm 0,06$) e do *Palt 2* ($0,64 \pm 0,06$) foram semelhantes, contrastando com aquele do *Palt 3* ($0,55 \pm 0,06$). Estes resultados, contudo, não diferiram significativamente ($p > 0,05$).

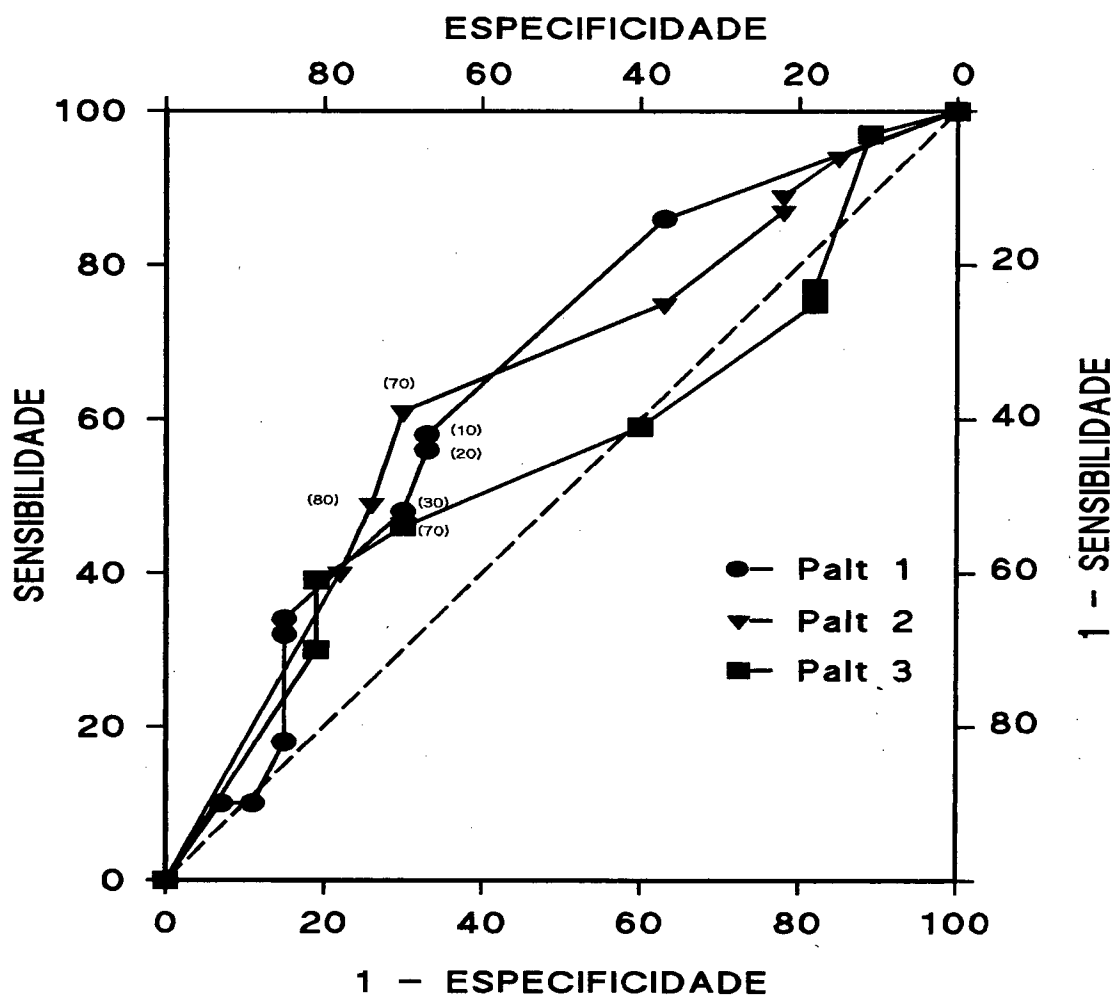


Figura 7 : Curvas "ROC" (Receiver Operating Characteristic) dos percentuais de alteração do segmento ST (*Palt*) de pacientes com IAM, tratados com trombolítico. *Palt 1*: resultado da subtração do desnível do segmento ST no ECG realizado antes do tratamento trombolítico (M1), do valor mensurado no ECG feito após a infusão da droga (M2)/ dividido pelo valor da M1 e multiplicado por 100. *Palt 2*: resultado da subtração da M1 e da medida do desnível do segmento ST no ECG efetuado em 24 horas após o trombolítico (M3); dividido pelo valor da M1 e multiplicado por 100. *Palt 3*: resultado da subtração da M2 da M3, dividido pelo valor da M2 e multiplicado por 100. A linha tracejada, à 45° da origem, indica que o resultado se equipara à chance. O número entre os parênteses indica o *Palt* daquele ponto na curva.

Além disso, pode-se inferir, a partir da análise da curva, qual o melhor *cutt off*, com o objetivo de obter uma boa sensibilidade, com o menor detrimento possível da especificidade. Na figura 7, estes pontos estão entre parênteses.

RAZÕES DE VEROSSIMILHANÇA (LIKELIHOOD RATIOS)

Uma outra maneira de validar o teste diagnóstico em estudo foi através do cálculo das “Likelihood Ratios” (*LHR*). Os valores das *LHR* foram obtidos a partir da análise dos dados de frequência dos percentuais de alteração do segmento ST, nos ECGs dos pacientes com IAM, tratados com trombolítico, de acordo com a patência aferida na coronariografia (tabelas XI e XII). A variável (*Palt*) foi categorizada nos intervalos anteriormente utilizados para o cálculo da S, E e VP; obtendo-se as *LHR* dos intervalos (*LHRi*) (tabela XI). Foram então estabelecidos pontos de corte a cada aumento percentual de 10 %, calculando-se as *LHR* positivas e negativas (tabela XII).

É interessante ressaltar que as *LHR* indicam quantas vezes o resultado de um teste diagnóstico (no caso, o valor do percentual de alteração do segmento ST) aumentará ou diminuirá a probabilidade pré-teste de recanalização coronária.

De um modo geral, o maior valor da *LHRi* foi de 2,3 para o *Palt 1* maior do que 0 e menor do que 25%. Já o menor valor da *LHRi* encontrado foi de 0,3 para o *Palt2* menor ou igual a 0. Observa-se ainda que na maioria dos resultados obtidos a variação do intervalo de confiança mostra valores acima e abaixo da

unidade.

Portanto, os valores de *LHR* encontrados geram pequenas alterações (*LHR* de 2 a 5 e de 0,5 a 0,2) na probabilidade pré-teste (tabelas XI e XII).

TABELA XI: DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DOS INTERVALOS DOS PERCENTUAIS DE ALTERAÇÃO DO SEGMENTO ST NOS ECG E OS VALORES DAS LIKELIHOOD RATIOS (*LHR*_i) DE PACIENTES COM IAM, TRATADOS COM TROMBOLÍTICO, CUJA PATÊNCIA CORONARIANA FOI AFERIDA NA ANGIOGRAFIA.

<i>Palt</i>	PATÊNCIA				<i>LHR</i> _i (IC 95%) ^b
	PRESENTE (n = 93)		AUSENTE (n = 27)		
	Número	Proporção 1 ^a	Número	Proporção 2	
<i>Palt 1^c</i>					
≤ 0%	39	0,42	18	0,66	0,6 (0,4 - 0,9)
0 - 25%	08	0,09	01	0,04	2,3 (0,3-17,7)
25 - 50%	28	0,30	04	0,15	2,0 (0,8 - 5,3)
50 - 75%	09	0,10	02	0,07	1,3 (0,3 - 5,7)
75 -100 %	09	0,10	02	0,07	1,3 (0,3 - 5,7)
<i>Palt 2^d</i>					
≤ 0%	05	0,05	04	0,15	0,3 (0,1 - 1,2)
0 - 25%	00	0,00	00	0,00	—
25 - 50%	18	0,19	05	0,18	1,0 (0,4 - 2,5)
50 - 75%	23	0,25	11	0,40	0,6 (0,3 - 1,0)
75 -100%	47	0,50	07	0,26	1,9 (1,0 - 3,8)
<i>Palt 3^e</i>					
≤ 0%	21	0,23	05	0,18	1,2 (0,5 - 2,9)
0 - 25%	00	0,00	00	0,00	—
25 - 50%	17	0,18	06	0,22	0,8 (0,4 - 1,8)
50 - 75%	18	0,19	11	0,40	0,6 (0,3 - 1,2)
75 -100%	37	0,40	05	0,18	2,1 (0,9 - 4,9)

Fonte : Banco de Dados do Trabalho. a : resultado da divisão da frequência do percentual de alteração pelo número de pacientes com o vaso recanalizado (proporção 1) ou não recanalizado (proporção 2). b : resultado da divisão da proporção 1 pela proporção 2, com o intervalo de confiança de 95%. c : percentual de alteração (*Palt 1*): resultado da subtração do desnível do segmento ST no ECG realizado antes do tratamento trombolítico (M1), do valor mensurado no ECG feito após a infusão da droga (M2)/ dividido pelo valor da M1 e multiplicado por 100. d : *Palt 2*: resultado da subtração da M1 e da medida do desnível do segmento ST no ECG efetuado em 24 horas após o trombolítico (M3); dividido pelo valor da M1 e multiplicado por 100. e : *Palt 3* : resultado da subtração da M2 da M3, dividido pelo valor da M2 e multiplicado por 100. — : simboliza que o primeiro valor está excluído e o outro extremo incluído.

TABELA XII: DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DOS PERCENTUAIS DE ALTERAÇÃO DO SEGMENTO ST NOS ECG DE PACIENTES COM IAM TRATADOS COM TROMBOLÍTICO E OS SEUS RESPECTIVOS VALORES DAS "LIKELIHOOD RATIOS" (LHR) POSITIVAS E NEGATIVAS PARA CADA PONTO DE CORTE.

<i>Palt</i>	LHR positiva	IC 95% ^a	LHR negativa	IC 95%
<i>Palt 1</i> ^b				
< 0 %	0,4	0,2 - 0,8	1,4	1,0 - 1,8
≥ 0 %	1,4	1,0 - 1,8	0,4	0,2 - 0,8
≥ 10 %	1,7	1,0 - 3,0	0,6	0,4 - 0,9
≥ 20 %	1,7	1,0 - 2,9	0,7	0,5 - 0,9
≥ 30 %	1,6	0,9 - 3,0	0,7	0,5 - 1,0
≥ 40 %	2,3	0,9 - 6,0	0,8	0,6 - 0,9
≥ 50 %	2,2	0,8 - 5,6	0,8	0,6 - 1,0
≥ 60 %	1,2	0,4 - 3,4	0,9	0,8 - 1,1
≥ 70 %	1,0	0,3 - 3,3	1,0	0,9 - 1,2
≥ 80 %	1,3	0,3 - 5,7	1,0	0,9 - 1,1
≥ 90 %	1,3	0,3 - 5,7	1,0	0,9 - 1,1
=100%	1,3	0,3 - 5,7	1,0	0,8 - 1,1
<i>Palt 2</i> ^c				
< 0 %	0,4	0,1 - 1,3	1,1	0,9 - 1,3
≥ 0 %	1,1	0,9 - 1,3	0,4	0,1 - 1,3
≥ 10 %	1,1	0,9 - 1,3	0,4	0,1 - 1,3
≥ 20 %	1,1	0,9 - 1,3	0,4	0,1 - 1,2
≥ 30 %	1,1	0,9 - 1,3	0,4	0,1 - 1,4
≥ 40 %	1,1	0,9 - 1,4	0,5	0,2 - 1,2
≥ 50 %	1,1	0,9 - 1,4	0,6	0,2 - 1,4
≥ 60 %	1,2	0,9 - 1,6	0,7	0,4 - 1,2
≥ 70 %	2,1	1,1 - 3,8	0,6	0,4 - 0,8
≥ 80 %	1,9	1,0 - 3,7	0,7	0,5 - 0,9
≥ 90 %	1,8	0,8 - 3,8	0,8	0,6 - 1,0
=100%	1,8	0,8 - 3,8	0,8	0,6 - 1,0
<i>Palt 3</i> ^d				
< 0 %	0,4	0,1 - 1,6	1,0	0,9 - 1,2
≥ 0 %	1,0	0,9 - 1,2	0,4	0,1 - 1,6
≥ 10 %	0,9	0,8 - 1,1	1,2	0,5 - 2,9
≥ 20 %	0,9	0,8 - 1,1	1,2	0,5 - 2,9
≥ 30 %	0,9	0,8 - 1,2	1,3	0,5 - 3,0
≥ 40 %	0,9	0,7 - 1,1	1,3	0,6 - 3,2
≥ 50 %	0,9	0,7 - 1,1	1,3	0,6 - 3,2
≥ 60 %	1,0	0,7 - 1,4	1,0	0,6 - 1,7
≥ 70 %	1,6	0,8 - 2,9	0,8	0,6 - 1,0
≥ 80 %	2,0	0,9 - 4,8	0,7	0,6 - 0,9
≥ 90 %	1,6	0,7 - 3,8	0,8	0,7 - 1,0
=100%	1,6	0,7 - 3,8	0,8	0,7 - 1,0

Fonte : Banco de Dados do Trabalho. a : o intervalo de confiança de 95%. b : percentual de alteração (*Palt 1*) : resultado da subtração do desnível do segmento ST no ECG realizado antes do tratamento trombolítico (M1), do valor mensurado no ECG feito após a infusão da droga (M2)/ dividido pelo valor da M1 e multiplicado por 100. c : *Palt 2* : resultado da subtração da M1 e da medida do desnível do segmento ST no ECG efetuado em 24 horas após o trombolítico (M3); dividido pelo valor da M1 e multiplicado por 100. d : *Palt 3* : resultado da subtração da M2 da M3, dividido pelo valor da M2 e multiplicado por 100.

A análise conjunta dos resultados permite concluir que as alterações percentuais do segmento ST podem ser utilizadas para a predição do estado de reperfusão arterial coronariana após o uso de trombolítico no contexto do IAM. Os valores da S, E, Preditivos Positivos e Negativos e da Acurácia associados aos resultados das *LHR* e das Curvas “ROC” identificaram os seguintes percentuais com o melhor desempenho como testes diagnósticos nesta casuística: para o *Palt 1* $\geq 10\%$, *Palt 2* $\geq 70\%$.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou, em nosso meio, a terapia trombolítica para o IAM, no período de 1987 a 1992. Os resultados da amostra analisada, conforme será comentado a seguir, confirmam dados da literatura. Além disso, foi possível utilizar a nossa casuística para testar métodos diagnósticos relacionados ao tema.

A terapia de reperfusão, particularmente o uso de trombolíticos, foi um importante avanço no tratamento do IAM (Pashos et al., 1994). No entanto, a despeito da comprovação inequívoca de que os trombolíticos salvam vidas (Stevenson et al., 1993; Gore e Dalen, 1994), o percentual de utilização destas drogas ainda está abaixo do esperado (Pashos et al., 1994). Na nossa casuística, o índice de 22,5%, embora considerado baixo, está dentro do relatado na literatura, que varia de 18 a 30% (Gore e Dalen, 1994). Nos Estados Unidos da América, a taxa de utilização de trombolíticos se expandiu rapidamente entre 1988 e 1990, mas se observou uma estabilização desse índice em torno de 18 a 19% entre os anos de 1990 e 1992 (Pashos et al., 1994). A justificativa mais freqüente de exclusão dos pacientes desse tratamento é o retardo na procura do atendimento médico (Gore e Dalen, 1994). No nosso estudo, este fator também foi considerado como a causa mais freqüente de não seleção para a fibrinólise.

Outro aspecto que também merece ser destacado diz respeito à precocidade da instituição do tratamento. Na amostra estudada, foi demonstrado que o tempo médio entre o início dos sintomas até a administração da droga foi de 3 horas. Recomenda-se a maior precocidade possível no atendimento desses pacientes (Cobre, 1994; Weston et al., 1994). Estima-se que no IAM o início do

tratamento fibrinolítico, dentro da primeira hora, salva 65 vidas por 1000, entre a segunda e a terceira horas, 27 vidas por 1000 e entre a quarta e sexta horas, cerca de 25 vidas para cada 1000 pacientes tratados (Weston et al., 1994).

Em relação à utilização tardia de trombolíticos em pacientes infartados, o estudo GISSI não demonstrou benefício quando a terapia trombolítica era administrada após as 6 horas do início dos sintomas do IAM (GISSI, 1986). Todavia, o número de pacientes tratados após esse horário foi relativamente pequeno, impedindo uma abordagem estatística adequada (Braunwald, 1990). Posteriormente, em outro estudo multicêntrico com um número maior de pacientes, demonstrou-se uma redução significativa da mortalidade naqueles admitidos para tratamento entre a quinta e a vigésima quarta horas do início da dor (ISIS 2, 1988). No “Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur” (EMERAS) foram incluídos de forma aleatória 4.534 pacientes, que foram tratados com EQ i.v. ou placebo, entre a sexta e a vigésima quarta horas após a instalação dos sintomas do IAM (EMERAS, 1993). Não foi encontrada diferença significativa na mortalidade hospitalar nos tratados com EQ (11,9%) em comparação com os controles (12,4%). Todavia, nos pacientes tratados entre a sétima e a décima segunda horas após o início do quadro clínico observou-se uma tendência, estatisticamente não significativa, de diminuição do número de óbitos.

Outro estudo multicêntrico que abordou o mesmo tema foi o “Late Assessment of Thrombolytic Efficacy” (LATE, 1993). Em 5.711 pacientes com IAM, admitidos entre a sexta e a vigésima quarta horas após o início dos

sintomas, utilizou-se o *t-PA* (i.v.) ou o placebo. Foi observado que a taxa de mortalidade mensurada no trigésimo quinto dia após o evento foi de 8,9% para o *t-PA* e de 12% para o placebo, sem diferença estatística significativa. Quando se analisou o subgrupo de pacientes tratados entre a sexta e a décima segunda horas, detectou-se uma significativa redução no percentual de óbitos a favor do *t-PA* (8,9%) em relação ao placebo (10,3%) (LATE, 1993).

Com base nos resultados dos estudos acima citados, foi então sugerida a modificação do critério de seleção para tratamento que preconizava o limite do tempo de duração do quadro clínico até 6 horas. Passou-se então a incluir na terapia trombolítica os pacientes admitidos até 12 horas do início dos sintomas do IAM (Van de Werf, 1994). Em nosso meio, este novo critério de seleção foi incorporado na rotina do serviço da unidade coronariana no final de 1993. Nesta amostra, portanto, não estão incluídos os pacientes com duração dos sintomas superior a seis horas.

De um modo geral, os pacientes que não são selecionados para o tratamento trombolítico no IAM são aqueles que possuem fatores de risco (idosos, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, baixa capacidade funcional pelos critérios de Karnowski (Chabner, 1992), IAM e angina prévios) para eventos cardiovasculares subsequentes (Pfeffer et al., 1991). A sobrevida observada nos “excluídos” da terapia trombolítica é menor (Cragg et al., 1991; Tsuyuki et al., 1994). Em concordância com a literatura, verificou-se em nosso meio, neste grupo, uma taxa de mortalidade hospitalar de 21% (Heinisch et al., 1989b).

É interessante ressaltar que, de um modo geral, é observada uma subutilização dessa forma de tratamento do IAM nos indivíduos idosos e do sexo feminino (Tsuyuki et al., 1994). Os protocolos iniciais de tratamento trombolítico restringiam a faixa etária até o máximo de 70 anos (GISSI, 1986; Heinisch et al., 1988; ACC/AHA, 1990; Braunwald, 1990). Posteriormente, demonstrou-se uma substancial melhora da sobrevida ao tratar este grupo de pacientes com um baixo risco de complicações (ISIS 2, 1988). Para ilustrar, há o relato do tratamento fibrinolítico do IAM em um indivíduo de 110 anos (Katz et al., 1993). Na presente amostra, cerca de 18% dos pacientes tinham idade igual ou superior a 65 anos. O paciente mais idoso tinha 79 anos. Sabe-se que nos pacientes com um primeiro episódio de IAM e que receberam trombolítico, a idade é um fator de risco para a mortalidade tanto na fase intra-hospitalar como na tardia (Maggioni et al., 1993). Admite-se, porém, que o benefício do tratamento será ainda maior nos pacientes idosos do que nos mais jovens (Nicolau, 1992; 1993). Em relação ao sexo, no nosso estudo, a proporção de pacientes masculinos em relação aos femininos foi de 81,7% para 18,2%, correspondendo ao encontrado na literatura (Kennedy et al., 1988; GISSI 2, 1990; Nicolau, 1992).

Nesta casuística, foram registrados 16 óbitos na fase hospitalar (6,1%). Antes da utilização da EQ em nosso serviço, neste período, a taxa de mortalidade no IAM era de 17% (Heinisch et al., 1988). Todavia, não se pode concluir, a partir destes resultados, que o uso do trombolítico reduziu a mortalidade na fase hospitalar no nosso meio. Isto se deve, em parte, a um grande número de variáveis não controladas, tais como a infra-estrutura hospitalar diferenciada, a

pequena amostra e o período de observação. Entretanto, é amplamente reconhecido, a partir dos resultados dos estudos multicêntricos, que o percentual de óbitos nessa doença pode ser reduzido com a terapia trombolítica em até 50% (ISAM, 1986; GISSI, 1986; Smith e Kennedy, 1987; ISIS 2, 1988; GISSI 2, 1990). O uso de métodos trombolíticos no tratamento do IAM visa recuperar a perfusão dos tecidos isquêmicos, pois a extensão da zona infartada está relacionada com a falência do ventrículo esquerdo (Bell, 1987). Como o grau de função ventricular é o principal determinante do prognóstico dos pacientes com infarto, admite-se que a reperfusão do miocárdio isquêmico, ao deter os processos de necrose e de isquemia, consiga prevenir a deterioração da função cardíaca e, assim, reduzir a taxa de mortalidade (Blanke et al., 1983; Saetre et al., 1992; Lincoff e Topol, 1993). Todavia, a extensão da melhora da função ventricular esquerda, demonstrada após a reperfusão, é desproporcionalmente pequena se comparada com a redução na mortalidade observada na fase hospitalar (Lincoff e Topol, 1993). Portanto, a melhora da sobrevida nos pacientes que obtiveram a reperfusão do miocárdio, através das técnicas trombolíticas, provém de fatores a serem identificados (Blanke et al., 1983; ACC/AHA, 1990; Saetre et al., 1992). Nesse sentido, os dados disponíveis experimentalmente (Chamberlain, 1989) e dos maiores ensaios clínicos (GISSI, 1986; ISIS 2, 1988) sugerem que os efeitos benéficos da trombólise não são somente dependentes da recanalização da ARI (Braunwald, 1988). Assim, outras hipóteses foram admitidas e, entre elas, a de que a reperfusão do tecido cardíaco comprometido poderia evitar o processo de remodelação da zona infartada,

evitando o surgimento de disfunção ventricular importante, o que resultaria em melhoria na estabilidade elétrica do miocárdio isquêmico (Lincoff e Topol, 1993). Tem sido sugerido que a diminuição da incidência de potenciais tardios analisados na eletrocardiografia de alta resolução, em pacientes submetidos à trombólise, poderia diminuir a ocorrência de arritmias ventriculares malignas. Contudo, o real significado clínico deste achado, voltado ao prognóstico, necessita ser melhor investigado em estudos controlados e prospectivos com amostras populacionais maiores (Bellotti et al., 1990). É sugerido ainda que a presença de uma ARI patente contribuiria para estabilizar o substrato arritmogênico que se segue ao IAM, preveniria a isquemia à distância da zona infartada através do incremento do fluxo colateral, além de favorecer a remodelação miocárdica por redução da expansão da zona infartada (Louie e Langhol, 1994).

Na atualidade, o principal objetivo do tratamento trombolítico do IAM é a obtenção da patência da ARI (Bell, 1987). Aceita-se universalmente que o benefício desta forma de tratamento esteja ligado ao estabelecimento da abertura da ARI (Lincoff e Topol, 1993). O método que permite identificar o sucesso desta terapia, em relação a esse objetivo, é a arteriografia coronariana (Arnold e Topol, 1992). Conforme comentado anteriormente, a cineangiocoronariografia é o único método diagnóstico direto que confirma a reperfusão miocárdica via determinação da patência da ARI. Apesar das desvantagens inerentes, essa técnica permanece como padrão para determinar o estado de reperfusão (Clemmensen et al., 1990; Topol et al., 1991) Como na maioria dos trabalhos da

literatura (Ganz et al., 1981; Blanke et al., 1983; Nicolau et al., 1988; Krucoff et al., 1993a), neste estudo a angiografia coronariana foi utilizada como “padrão ouro” para definir a patência da ARI. Vários fatores devem ser considerados na análise da angiografia coronariana, como teste “padrão ouro”. O primeiro aspecto é o de que “o estado da patência coronariana é dinâmico”. A oclusão e a patência intermitentes da ARI não são incomuns (Kircher et al., 1987; Gurewich, 1993; Krucoff et al., 1993b). É descrito que após a trombólise efetiva, a oclusão coronariana intermitente pode ser demonstrada em 16 a 58% (média de 34%) dos pacientes através de angiografias seriadas ou então inferida por monitorização eletrocardiográfica contínua (Lincoff e Topol, 1993). Hackett et al. (1987), utilizando angiografias seriadas e monitorização contínua do segmento ST, demonstraram oclusão coronariana intermitente em um terço dos 45 doentes estudados após o restabelecimento da patência. Também têm sido demonstrado, através da angiografia coronariana, de 10 a 45 pontos percentuais de reclusão nos pacientes tratados com trombolítico, sendo que esta foi documentada no período inicial de duas horas após o tratamento (Granger et al., 1992). Em estudos de monitorização contínua do segmento ST, 35% a 50% dos pacientes podem apresentar múltiplos períodos, seja de recuperação ou de reelevação desta variável eletrocardiográfica na fase precoce do IAM, aparentemente refletindo variações cíclicas no fluxo da artéria infartada (Krucoff et al., 1986; 1993b; Kwon, 1991). A maior parte dos estudos disponíveis, todavia, não tem considerado este aspecto da natureza dinâmica da patência (Blanke et al., 1983; Goldberg et al., 1983; von Essen et al., 1985; Clemmensen et al., 1990). O

impacto clínico da reoclusão transitória ou do fenômeno de fluxo sanguíneo cíclico ainda não foram elucidados (Granger et al., 1992).

A patência coronariana intermitente parece resultar de variações no tônus vascular ou de formação intermitente de trombos ou agregados de plaquetas (Dellborg et al., 1991). Admite-se que a agregação plaquetária obstrutiva no sítio da ruptura endotelial do vaso é seguida de desprendimento e embolização. Neste contexto, a trombina é provavelmente um mediador importante da agregação plaquetária (Lincoff e Topol, 1993). A retrombose, identificada após a trombólise efetiva, parece estar relacionada com a presença de elementos trombogênicos na parede do vaso, como o colágeno, reexposto quando o trombo oclusivo é lisado (Gurewich, 1993). Deve ser mencionado que além do trombo residual ser um estímulo potente à retrombose, a estenose remanescente significativa (superior a 75%) aumenta a possibilidade de reoclusão (Gurewich, 1993).

Outro aspecto a ser considerado, na análise da cineangiocoronariografia de uma ARI, é a incerteza no uso da definição convencional da patência como uma variável dicótoma. O fato a ser considerado é se o grau de perfusão através de um vaso parcialmente ocluído deveria ser analisado como uma variável categórica ou contínua. Convencionalmente, tem sido utilizada a classificação proposta no estudo TIMI (1985), que categoriza a patência da ARI em graus: 0 ou 1 indica oclusão e 2 ou 3 que o vaso coronariano está pérvio. Contudo, as conseqüências fisiológicas dos graus 2 *versus* 3 diferem. Em relação ao tamanho do infarto, foram demonstrados índices eletrocardiográficos e enzimáticos do tamanho do

infarto mais baixos em pacientes com TIMI 3 comparados com o grau 2 (Granger et al., 1992). É também sugerido que quando for possível aferir o grau de recanalização através da coronariografia nas horas iniciais do IAM, o objetivo da terapia de reperfusão seria o de atingir o grau 3 (Stadius, 1993). Isto porque é incerto se o grau 2 é suficiente para garantir a viabilidade da área miocárdica comprometida (Anderson et al., 1993). Nesse sentido, os resultados de 13 estudos, envolvendo 301 pacientes, indicam que a evolução clínica dos pacientes com TIMI 2 é similar à daqueles com graus 0 ou 1 (Fath-Ordoubadi et al., 1994). Em nossa casuística, a maioria dos pacientes recanalizados foi classificada como TIMI 3 (66%), a poucos pacientes foi atribuída a categoria 2 (6%). Mais recentemente, tem sido proposto avaliar a recanalização após terapia trombolítica através da quantificação do diâmetro da estenose da ARI. Demonstrou-se que pacientes com estenose residual inferior a 60% apresentaram um melhor prognóstico, fração de ejeção bem como da sobrevivência no primeiro ano pós-IAM, quando comparados àqueles que tinham valores percentuais superiores de estreitamento do diâmetro da ARI (Schweiger et al., 1994).

Também se deve considerar a história natural da trombose coronariana. Estudo angiográfico efetuado precocemente no curso do IAM demonstrou que a ARI está patente em 20% dos pacientes no momento da admissão, presumivelmente refletindo reperfusão espontânea (De Wood et al., 1980; Chesebro et al., 1987). Em pacientes não tratados com trombolítico, foi observado um aumento progressivo no percentual de artérias coronarianas patentes, no período de seis horas até a quarta semana após a instalação do

evento, sugerindo a presença de trombólise espontânea ao longo do tempo (De Wood et al., 1980; Roberts et al., 1994). Para uma análise adequada dos resultados dos estudos angiográficos relacionados à terapia trombolítica, faz-se necessário o entendimento de que a taxa de reperfusão é determinada pela demonstração de trombo oclusivo intracoronariano antes da trombólise e documentação de recanalização após essa terapia (Granger et al., 1992). Por sua vez, a taxa de patência é evidenciada somente após a administração do agente trombolítico; portanto, não há documentação prévia da oclusão trombótica da ARI. Nessa condição, para qualquer agente fibrinolítico utilizado, as taxas de patência seriam aproximadamente 10 a 20% mais elevadas do que as de reperfusão (Granger et al., 1992). No nosso estudo, foi avaliada apenas a taxa de patência. Ao avaliar esse critério no período de até 21 dias após o tratamento trombolítico, obteve-se uma taxa de patência da ARI de 72%. Richardson et al. (1988), efetuando coronariografia entre o quarto e o décimo dias após o tratamento com EQ, obtiveram uma taxa de recanalização de 78,2% comparável a de nossa casuística.

Nos estudos que avaliaram a patência da ARI após a terapia trombolítica (EQ, i.v.), onde os pacientes foram submetidos ao cateterismo cardíaco entre o terceiro e o vigésimo primeiro dias, observou-se uma taxa de 74% (I.C. 95%: 70 a 78%) (Bassand et al., 1987; White et al., 1987; 1989; Kennedy et al., 1988; Lopez-Sendon et al., 1988; Granger et al., 1992). De um modo geral, a patência da ARI sem terapia trombolítica, estudada nos pacientes entre o terceiro e o vigésimo primeiro dias pós IAM, está em torno de 61% (I.C. 95%: 57 a 64%)

(Bassand et al., 1987; 1989; White et al., 1987; Kennedy et al., 1988; Granger et al., 1992). Apesar das limitações metodológicas de cada trabalho, estes resultados permitem sugerir que a taxa de patência nos pacientes de nosso estudo, bem como da literatura, é superior a dos indivíduos que não receberam EQ. Vale ressaltar ainda que a avaliação da patência em diferentes tempos não permite a comparação direta entre os vários estudos da literatura.

A taxa de patência pode ainda ser afetada pela não realização do exame, particularmente na averiguação tardia. Mesmo nos estudos específicos, relacionados com a angiografia coronariana pós-trombolítico, somente cerca de 80% dos pacientes são submetidos à cineangiocoronariografia (Kennedy et al., 1988; Bassand et al., 1989; Granger et al., 1992). Em nosso trabalho, 81,3% dos pacientes tratados com trombolítico foram submetidos ao cateterismo cardíaco durante a fase hospitalar. Os motivos da não realização do exame podem ser atribuídos aos óbitos, à instabilidade do quadro clínico, à recusa do paciente ao procedimento ou a problemas com a sua disponibilidade, como foi assinalado na figura 1. Quando os pacientes vão a óbito, antes de efetuar o cateterismo cardíaco, estão excluídos na avaliação coronariográfica; portanto, a taxa de patência relatada pode expressar uma superestimação do valor real (Granger et al., 1992). Na nossa amostra selecionada para a reanálise da cineangiocoronariografia foi encontrado um número maior de óbitos no grupo excluído do estudo ($P < 0,05$). Portanto, é provável que o valor encontrado em nossa casuística deva ser superior à taxa real de patência.

Quanto à localização anatômica da ARI, a artéria coronária circunflexa

(CX) foi apontada em somente 10 % dos exames (tabela IV). Em concordância com os nossos resultados, Berry et al. (1989) referiram a CX como a ARI em apenas 8% dos seus casos. Deve-se considerar que as anormalidades eletrocardiográficas no IAM relacionadas à oclusão da CX não são as classicamente descritas (Blanke et al., 1984, Bairey et al., 1987, César, 1994). Sabendo-se que a elevação do segmento ST, como achado eletrocardiográfico, é mais comum quando há obstrução da artéria coronária descendente anterior ou direita e que esse é um critério para a instituição da terapêutica trombolítica, é provável que muitos pacientes com a CX ocluída não tenham sido selecionados.

No presente trabalho, apesar da disponibilidade da informação do ECG acerca das derivações eletrocardiográficas envolvidas e da ventriculografia esquerda sobre a parede acometida, não foi possível identificar a ARI em 11% dos filmes reanalisados. Deve-se chamar atenção ao fato que na correlação das alterações da cineangiocoronariografia e ventriculografia esquerda com os achados de necrópsia, a oclusão coronariana na angiografia geralmente indica estreitamento aterosclerótico, enquanto a alteração da motilidade segmentar da parede na ventriculografia prévia nem sempre indica uma lesão miocárdica (Hutchins et al., 1977). No nosso estudo, cada arteriografia foi revisada por dois observadores e uma opinião de consenso foi obtida de modo independente através de uma segunda leitura. Estima-se que a variação entre os observadores na graduação da severidade das estenoses coronarianas (Detre et al., 1975; Zir et al., 1976; DeRouen et al., 1977) bem como a pobre correlação entre os achados angiográficos com os patológicos (Hutchins et al., 1977) poderia ser diminuída

ou eliminada, evitando-se a avaliação pela simples inspeção visual das lesões (Reagan et al., 1994). O uso de calibradores vasculares óticos ou eletrônicos digitais poderia ser útil na melhoria da reprodutibilidade e da acurácia das medidas dos estreitamentos dos vasos quando analisado através de filmes ou vídeos (Reagan et al., 1994).

Da mesma forma que o citado anteriormente, dois observadores independentes realizaram a reanálise dos ECG (Richardson et al., 1988; Barbash et al., 1990). Alguns dos trabalhos publicados apresentam somente um observador no processo de validação dos achados do ECG (von Essen et al., 1985; Krucoff et al., 1986; Barbash et al., 1990; Saran et al., 1990; Dellborg, 1993). Apesar de haver citação da presença de dois observadores, não encontramos a metodologia adotada para a resolução e controle das discordâncias quando há mais de uma opinião (Richardson et al., 1988; Dellborg et al., 1991; Clemmensen et al., 1992). Recentemente, Murray et al. (1994) demonstraram que a medida do intervalo QT difere substancialmente entre os cardiologistas. O presente trabalho não analisa essa variável eletrocardiográfica, mas essas observações poderiam ser extrapoladas para as medidas dos desníveis do ST. O grau de concordância entre os observadores, nas medidas efetuadas nos ECGs, foi baixo no nosso estudo piloto ($r = 0,60$), porém aceitável ($r = 0,90$) no trabalho definitivo. Provavelmente, a diminuição da complexidade do procedimento e as estratégias adotadas após o estudo piloto para avaliar o ECG certamente contribuíram para esta melhora no índice de acordo entre os observadores. Também as recomendações técnicas, no momento da realização dos ECG, devem

ser consideradas: tais como a colocação correta dos eletrodos, a calibração adequada dos aparelhos, aterramento apropriado e a eliminação de interferências. Além disso, a análise do traçado foi efetuada de maneira objetiva, com medidas efetuadas em pontos fixos.

Vale comentar que o processo de mensuração da recuperação do segmento ST no IAM está invariavelmente limitado em parte por uma comparação entre dois tempos (Krucoff et al., 1993b). Um destes pontos corresponde àquele obtido na abordagem inicial do paciente e que servirá de referencial para as medidas subseqüentes. A quantificação do desvio máximo do segmento ST presume que o local da medida reflete o epicentro da sua atividade (Krucoff et al., 1993b). Portanto, mesmo a utilização do ECG de 12 derivações como guia para orientar a colocação da monitorização eletrocardiográfica com uma derivação está sujeita a qualquer deslocamento subseqüente do epicentro do IAM. A redefinição contínua da zona do pico da atividade do segmento ST e o uso da derivação que seja mais ativa dentro daquela área seria, portanto, o ideal para todas as medidas quantitativas (Krucoff et al., 1993b). A técnica mais apropriada seria então a da monitorização contínua do segmento ST, utilizando múltiplas derivações.

Em relação às variáveis eletrocardiográficas estudadas na amostra selecionada, a presença ou ausência da onda Q nos ECG seriados não se correlacionou com a possibilidade de se encontrar a ARI pérvia. É reconhecido que a recuperação da viabilidade do tecido miocárdico infartado pode ser demonstrada mesmo naqueles casos de IAM com presença de onda Q (Bar et al., 1987). Goldberg et al. (1983) constataram que nas primeiras horas após

reperusão com EQ intracoronária há um rápido desenvolvimento das ondas Q. Embora neste contexto as ondas Q apareçam rapidamente, é reconhecido que existe uma tendência no sentido da sua regressão parcial ou completa nos dias subseqüentes (Barold et al., 1987).

Quanto à localização eletrocardiográfica do IAM, o mesmo percentual de pacientes com IAM de paredes anterior (45,8%) e inferior (51,7%) foi encontrado no nosso trabalho. Nos primeiros anos do uso de trombolítico, havia dúvida quanto a real eficácia da medicação em pacientes com IAM de parede inferior (GISSI, 1986). No entanto, desde o primeiro caso, não houve discriminação em nosso serviço quanto a essa característica eletrocardiográfica. Nos anos subseqüentes, tal atitude foi reforçada com os resultados dos estudos multicêntricos com trombolíticos (ISIS 2; 1988; Braunwald, 1990).

A variação do segmento ST como critério para a predição da patência da ARI tem sido amplamente utilizada na literatura (Blanke et al., 1983; von Essen et al., 1985; Krucoff et al., 1986; Hogg et al., 1988; Saran et al., 1990; Kwon, 1991). Sabe-se que a história natural da resolução do segmento ST durante o IAM é alterada pela reperusão miocárdica (von Essen et al., 1979; 1985; Blanke et al., 1983). As medidas baseadas no retorno do segmento ST à linha de base têm sido correlacionadas de maneira consistente com a reperusão (Blanke et al., 1983; von Essen et al., 1985; Krucoff et al., 1986; Hogg et al., 1988; Saran et al., 1990; Kwon, 1991). Apesar destes achados, a real utilidade clínica da monitorização do segmento ST como marcador de reperusão é questionada (Richardson et al., 1988; Hogg et al., 1988; Krucoff et al., 1986; Califf et al.,

1988). Para Califf et al. (1988) os marcadores mais comumente utilizados na clínica (arritmias, alívio da dor, pico enzimático precoce da CK-MB e normalização do segmento ST) não são capazes de identificar o restabelecimento da patência coronariana nos pacientes com IAM tratados com trombolítico. No que diz respeito ao segmento ST, a probabilidade de patência foi alta somente quando ocorreu a resolução completa da sua elevação, porém esse achado foi incomum (6%) (Califf et al., 1988).

Em 188 pacientes analisados por Richardson et al. (1988), tratados com EQ, com o cateterismo efetuado até o sexto dia, foi demonstrada uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 80% para um decréscimo de pelo menos 2 mm do ST supradesnívelado. Na nossa casuística, também efetuamos as medidas dos supradesníveis do segmento ST. Não foi encontrada, porém, uma diferença significativa entre os valores médios dos grupos recanalizado e não reperfundido. Além disso, a significativa variação da amplitude do supradesnível do ST entre os ECGs 2 e 3 encontrada nesses dois grupos corresponde à evolução esperada para essa variável eletrocardiográfica neste período de tempo no IAM.

Na presente amostra, as medidas da fração de alteração do segmento ST não diferiram significativamente. Hogg et al. (1988), em um estudo com monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (Holter), sugeriram que o valor dessa variável, quando maior ou igual a 50%, tinha uma especificidade de 67% e uma sensibilidade de 97% para a recanalização da ARI, no cateterismo efetuado 90 minutos após o trombolítico. Embora as diferenças metodológicas entre o presente estudo e o de Hogg et al. (1988) não permitam comparações, é possível

sugerir, a partir dos resultados do nosso trabalho, que a análise da distribuição da fração de alteração do segmento ST, nos tempos propostos, não se prestou para estimar a patência da ARI.

Outra maneira de avaliar o segmento ST como critério não invasivo de reperfusão é através da sua expressão como percentual de alteração (*Palt*) (Krucoff et al., 1986; Timmis, 1987; Barbash et al., 1990; Clemmensen et al., 1990; Saran et al., 1990; Bossaert, 1991; Kwon, 1991; Pereira et al., 1991; Dissmann, 1993, Gressin, 1993; Krucoff et al., 1993b; Zabel et al., 1993). Nesses estudos, o valor do *Palt* com poder diagnóstico varia de 20 a 100%. Califf et al. (1988) encontraram valores percentuais significativos da especificidade (99%) e preditivo positivo para um *Palt* de 100%, porém a sensibilidade foi baixa (9%). Na análise conjunta da distribuição dos valores percentuais da sensibilidade e da especificidade da nossa casuística (tabela IX) também pode ser observada uma relação inversa entre a sensibilidade (10%) e a especificidade (93%) para o *Palt* igual a 100%. Por sua vez, Krucoff et al. (1993b) observaram que um incremento no supradesnível do segmento ST (*Palt* menor do que 0%) estava associado com uma sensibilidade de 64% e uma especificidade de 90% para demonstração de uma ARI ocluída. Estas mesmas conclusões poderiam ser extrapoladas para o nosso trabalho uma vez que, conforme foi demonstrado nas figuras 5 e 6 e na tabela IX, o achado de um *Palt* menor do que 0% esteve associado com ausência da patência da ARI.

Além disso, o tempo necessário para aferir o *Palt* varia de imediatamente (Califf et al., 1988), uma (Barbash et al., 1990), duas (Bossaert, 1991; Zabel et

al., 1993), três (Saran et al., 1990; Pereira et al., 1991; Kwon, 1991) ou quatro horas (Nicolau et al., 1988) após o término da administração do trombolítico. Em nosso trabalho, o *Palt* foi testado em dois tempos diferentes: logo após o tratamento (*Palt 1*) e cerca de 24 horas após (*Palt 2*). Adicionalmente, também foi incluída a análise da variação do segmento ST entre o ECG do final do tratamento com aquele obtido até 24 horas após o IAM (*Palt 3*). A maioria dos pacientes com IAM que recebem trombolítico exibem uma magnitude variável do vetor ST durante as primeiras quatro horas do evento, enquanto cerca de 34% demonstram um marcado grau de variação do ST nesse mesmo período (Dellborg et al., 1991). Esse fato demonstra que os resultados dos estudos da variação do segmento ST na fase precoce do IAM devem ser analisados com cautela. Essa variável como critério diagnóstico de reperfusão deve, portanto, ser testada mais tardiamente, em relação ao final do tratamento trombolítico. Nesse sentido, o “Consenso Nacional de Trombólise” recomenda o registro de um ECG até a quarta hora após o trombolítico (Feitosa et al., 1994). Provavelmente, a comparação seriada da variação do segmento ST em tempos mais tardios do que os executados nesta amostra possibilitaria a obtenção de um melhor desempenho deste teste diagnóstico de reperfusão da ARI.

As curvas ROC, infreqüentemente descritas na análise dos testes de reperfusão coronariana (Krucoff, 1993b; Ohman et al., 1993; Zabel et al., 1993), foram utilizadas neste trabalho. Através desse recurso estatístico é possível comparar diferentes testes diagnósticos do mesmo fenômeno pela utilização das áreas sob as curvas ROC (Hanley e McNeil, 1982; 1983). Zabel et al. (1993)

utilizaram esta metodologia para demonstrar a superioridade da dosagem seriada da mioglobina sérica (área : 0,89) sobre a monitorização da variação do segmento ST (área : 0,74) como parâmetro de reperfusão da ARI. No presente trabalho, foram comparadas as áreas abaixo das curvas ROC dos *Palt* 1, 2 e 3, considerando-os como diferentes métodos diagnósticos. Embora os valores obtidos das áreas sugiram uma superioridade dos *Palt* 1 (0,65) e 2 (0,64) sobre o *Palt* 3 (0,55), não houve diferença significativa ($P > 0,05$). Adicionalmente, a partir da análise destas curvas, é sugerido que os resultados podem ser discriminados da chance, pois as áreas obtidas foram superiores a 0,5 e todas as curvas estão acima da linha de 45° da origem, como é possível observar na figura 7. Futuros estudos provavelmente validarão os resultados acima expostos.

Também foram utilizadas as razões de verossimilhança, cujos valores, demonstrados na tabela XI, com os respectivos intervalos de confiança de 95%, expressam o grau de modificação da probabilidade pré-teste em relação à patência da ARI. Essas variáveis são empregadas para expressar as características de um teste em uma variedade de pontos de corte (Fletcher et al., 1991). As *LHR* indicam quanto o resultado de um determinado teste diagnóstico aumentará ou diminuirá a probabilidade pré-teste de uma doença alvo. Assim, uma *LHR* igual a unidade indica que a probabilidade pós-teste não difere da pré-teste. *LHR* maiores do que a unidade aumentam a probabilidade de que a condição pesquisada esteja presente, e quanto maior o seu valor, maior esse aumento. Inversamente, *LHR* menores do que a unidade diminuem a probabilidade da condição e, quanto menor o seu valor, maior o seu decréscimo (Jaeschke et al.,

1994b). Os dados da tabela XII, demonstram que os valores mais expressivos das *LHR* estão entre 2,0 - 5,0 e de 0,5 - 0,2 , indicando pequenas (mas significativas) alterações na probabilidade pré-teste. Ressalta-se que *LHR* de 1 a 2 e de 0,5 a 1 alteram pouco a probabilidade (raramente de maneira significativa). Não foram encontrados na revisão bibliográfica efetuada, valores de *LHR* que pudessem ser comparados com os obtidos neste estudo. Provavelmente, isto se deve ao fato de que se trata de um método recentemente reconhecido como de valor na análise dos testes diagnósticos (Jaeschke et al., 1994b). Embora não tenha sido testado neste trabalho, seria de grande valor para a análise das *LHR* que se dispusesse das probabilidades pré-teste, categorizadas em níveis de acordo com os resultados dos outros métodos e parâmetros clínicos. Sem dúvida, a inclusão desta análise estatística, já validada epidemiologicamente em trabalhos com outros tipos de testes diagnósticos (Dujardin et al., 1993; Bock et al., 1994; Jaeschke et al., 1994b) , permitirá uma melhor abordagem dos métodos de predição de patência da ARI em pacientes com IAM e tratados com trombolítico.

A distribuição dos pontos de corte nas curvas “ROC” e os resultados das *LHR*, permitiram demonstrar os melhores resultados para a predição da patência da ARI (*Palt* 1 acima de 10% e *Palt* 2 maior do que 70%). A sugestão do *Palt* de 50% (Feitosa et al., 1995) em quatro horas não foi possível aferir na presente amostra, mas provavelmente isso teria sido possível com a inclusão de um registro eletrocardiográfico nesse período de tempo. Em contrapartida, Clemmensen et al. (1990) encontraram resultados similares ao de nosso estudo, ou seja, no *cut off* correspondente ao *Palt* 1 superior a 20% foram obtidos

simultaneamente os melhores valores da sensibilidade e especificidade. Embora tenha sido demonstrado o valor estatisticamente significativo desse parâmetro não invasivo de reperfusão da ARI na presente amostra, recomenda-se que a sua validação seja efetuada com um número maior de pacientes, para que possa ser utilizado em uma situação individual.

Vale agora comentar que a metodologia utilizada neste trabalho foi aquela recomendada para estudos de testes diagnósticos (Sox, 1986; Fletcher et al., 1991; Dujardin et al., 1993; Jaeschke et al., 1994a). Como em outros estudos observacionais, os trabalhos que abordam testes diagnósticos estão sujeitos a erros devidos a chance e a aos vícios (Polit e Hunglel, 1985). Em relação ao instrumento de mensuração do teste diagnóstico, devem ser considerados os seguintes fatores: i) contaminantes situacionais: o anonimato da situação da resposta e o trato amistoso dos investigadores com os dados; ii) fatores pessoais transitórios dos observadores: fadiga, fome, ansiedade e motivação para colaborar, por exemplo; iii) falta de uniformidade na aplicação e na administração do protocolo; iv) clareza em relação aos procedimentos (Polit e Hunglel, 1985). Estes aspectos foram considerados neste trabalho e com a realização do estudo piloto foi possível detectar os principais problemas que possibilitaram a elaboração de suas estratégias de correção.

Deve-se levar em consideração ainda que as medicações utilizadas pelos pacientes, além da droga trombolítica, poderiam também ter interferido nos resultados. A politerapia é comumente utilizada nas várias doenças cardiovasculares, e no IAM não há exceção a esta regra (Fareed et al., 1992). Os

métodos atualmente disponíveis não são capazes de detectar as ações modulatórias dessas combinações de drogas sobre o sistema fibrinolítico; somente quando os sintomas clínicos ocorrem, o problema é reconhecido (Fareed et al., 1992).

Não foi objetivo deste trabalho correlacionar as variáveis eletrocardiográficas estudadas com outros parâmetros de reperfusão. É sugerido que a correlação destes parâmetros com outros marcadores não invasivos de reperfusão poderia melhorar o desempenho deste teste diagnóstico, em relação à sensibilidade e especificidade, na identificação dos pacientes com a ARI patente (Richardson et al., 1988; Nicolau et al., 1989; Krucoff et al., 1993b).

Em conclusão, o presente trabalho fornece subsídios para a ampliação do conhecimento da trombólise e da sua divulgação como forma de tratamento para o IAM em nosso meio. A partir da análise dos seus resultados e do aprofundamento no conhecimento das alterações eletrocardiográficas do IAM, contribui-se com o estudo de um dos mais recentes capítulos da eletrocardiografia. Ao representar uma fotografia dos resultados do uso de trombolítico em nosso meio, é possível comparar com a experiência de outros centros cardiológicos. Deve-se também considerar que, em nosso Estado, serviços de hemodinâmica e de cateterismo cardíacos são disponíveis em poucos locais e o uso do ECG como parâmetro de reperfusão da ARI poderia ser uma alternativa para superar esta deficiência. No futuro, com a disseminação do emprego de trombolíticos no tratamento do IAM, tornar-se-á ainda mais necessária a disponibilidade de um marcador de eficácia desta terapia. Este teste

diagnóstico deverá ser amplamente disponível, com baixo custo e não invasivo. Apesar das limitações anteriormente expostas, os resultados do presente trabalho permitem considerar que é possível a predição da recanalização da ARI através das variáveis do ECG, notadamente os percentuais de alteração do segmento ST. A ampliação do período de registro do ECG, o uso de monitorização eletrocardiográfica contínua em paralelo com o desenvolvimento tecnológico do eletrocardiógrafo contribuirão substancialmente para a melhoria dessa abordagem diagnóstica (Krucoff et al., 1993b). Futuros estudos sobre este parâmetro, com a adoção de novas metodologias, poderão demonstrar melhor desempenho nos testes diagnósticos.

7. CONCLUSÕES

Considerando o estudo efetuado sobre a utilização da estreptoquinase no tratamento de pacientes com IAM, admitidos até a sexta hora após o início dos sintomas, na unidade coronariana do Instituto de Cardiologia da Secretaria da Saúde do Estado de Santa Catarina, nos quais foi efetuada cineangiocoronariografia até o vigésimo primeiro dia de internação, são pertinentes as seguintes conclusões :

1. Os resultados obtidos com o uso da EQ, em relação à taxa de patência da ARI e de sobrevida hospitalar no IAM, equiparam-se àqueles relatados na literatura.
2. Demonstrou-se que a variabilidade interobservador na análise eletrocardiográfica pode ser diminuída através de estratégias como a realização de um estudo piloto, a diminuição da complexidade e a padronização dos procedimentos.
3. Na amostra selecionada para a reanálise dos ECG e das coronariografias foi proposto que os percentuais de alteração do segmento ST entre os ECG efetuados antes, no final e em 24 horas após o tratamento, possam ser de utilidade para predizer o estado de patência da ARI. Foi observado que percentuais de alteração superiores a 10% ao término da infusão e maiores do que 70% até 24 horas após, foram os pontos de corte das curvas ROC e com resultados de *LHR* mais adequados para a predição eletrocardiográfica da patência da ARI. A confirmação destes resultados deverá ser demonstrada em futuros estudos relacionados ao tema.

4. Por sua vez, não foi possível discriminar os grupos recanalizado e não reperfundido através da distribuição das frações de alteração e dos valores médios das medidas seriadas do supradesnível do segmento ST. A ausência da onda Q também não foi associada com uma maior possibilidade de recanalização da ARI.

5. Sugere-se, a partir dos resultados obtidos com a amostra analisada e da revisão bibliográfica efetuada, que seja incluída na rotina da monitorização eletrocardiográfica da terapia trombolítica a extensão do tempo de registro do ECG após o término do tratamento.

ANEXOS

ANEXO I - FORMULÁRIO DE COLETA DOS DADOS

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
UNIDADE CORONARIANA

PROCOLO DA ESTREPTOQUINASE Parede do IAM () ANTERIOR () INFERIOR

I. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE : Número do registro:Cor=....
Nome=.....Idade = Sexo = M/ F
Endereço _____ Telefone _____

II. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO :
() 1 Quadro clínico () 2 ECG () 3 Idade () 4 T < 6 h () 5 Sem Contra-indic.
Duração da dor : _____ H

III. TRATAMENTO :
HIDROCORTISONA S () N ()
ESTREPTOQUINASE(DOSE) () 600.000U () > 600.000 U e < 1,2 M.U. () 1,2 M.U.
750.000 U > 750.000 U e < 1,5 M.U. 1,5 M.U.

IV. EVIDÊNCIAS DE REPERFUSÃO :
Alívio da dor S () N ()
Retorno do segmento ST à linha de base S () N ()
Aparecimento de arritmias S () N ()
Enzimas (pico em 12 horas) S () N ()

V. CONTROLE LABORATORIAL - Coagulograma / Bioquímica

	36H	Pré-EQ 6H	12H	18H	24H
TAP					
TTPA					
Contagem de Plaquetas					
Tempo de Sangramento					
Tempo de Coagulação					
Tempo de Trombina					
Fibrinogênio					
PDF					
Hemograma					
Glicemia					
Sódio					
Potássio					
Uréia					
Creatinina					
Ácido úrico					
Análise da Urina					

	VI. CONTROLE LABORATORIAL - Enzimas		CPK	CK-MB
Antes da E.Q.				
4H				
8H				
12H				
16H				
20H				
24H				
6H				
12H				
18H				
24H				
8H				
16H				
24H				

VII. CONTROLE ELETROCARDIOGRÁFICO (Descrever as alterações do segmento ST)

Admissão	
Após nitrato	
Durante infusão	
Após infusão	
Após CAT	
1o. dia 12 H	
24 H	
2o. dia 12 H	
24 H	
3o. dia 12 H	
24 H	
4o. dia 12 H	
24 H	

outros

VIII. COMPLICAÇÕES

S () N ()
 Hipotensão arterial S () N ()
 Sangramento S () N ()
 Alergia S () N ()
 Outras

IX. CATETERISMO

Evidência de reperfusão S () N ()
 Contratilidade da parede acometida () Normal () Acinesia () Hipocinesia
 ANATOMIA (Descrição dos locais das lesões)

X. ECOCARDIOGRAMA

Após estreptoquinase _____
 Após cateterismo _____
 Na alta _____
 60 dias _____ 6 meses _____ 1 ano _____

XI. R.X. DE TÓRAX

Na fase aguda _____
 Na alta _____
 60 dias _____ 6 meses _____ 1 ano _____

XII. TESTE DE ESFORÇO

Alta _____
 60 dias _____ 6 meses _____ 1 ano _____

XIII. EVOLUÇÃO (Hospitalar)

() Óbito () Cirurgia de Revascularização do Miocárdio () Angioplastia

ANEXO II - FICHA DE COLETA DOS DADOS DO ESTUDO PILOTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

MESTRADO EM MEDICINA INTERNA

Projeto: "CRITÉRIOS ELETROCARDIOGRÁFICOS DE REPERFUSÃO CORONARIANA EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO TRATADOS COM TROMBOLÍTICO".

Mestrando: Roberto Henrique Heinisch

"FORMULÁRIO DE ANÁLISE DO ELETROCARDIOGRAMA"

Caso número :	D1	D2	D3	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Soma	onda Q
ECG/ Derivação														
ECG1/ ponto J														
ECG1/ 0,06seg. J														
ECG2/ ponto J														
ECG2/ 0,06seg. J														
ECG3/ ponto J														
ECG3/ 0,06seg. J														

Instruções :

- 1)O primeiro traçado eletrocardiográfico corresponde ao ECG efetuado imediatamente antes da infusão do trombolítico (ECG1).
- 2)O segundo traçado eletrocardiográfico corresponde ao ECG efetuado ao final da infusão da droga trombolítica (ECG2).
- 3)O terceiro traçado eletrocardiográfico corresponde ao ECG efetuado em um período de até 24 horas a partir do final da infusão da medicação (ECG3).
- 4)São critérios de exclusão para a análise dos traçados: bloqueio de ramo prévio, sobrecarga ventricular esquerda, infarto agudo do miocárdio prévio, dificuldade para localização da área infartada através do eletrocardiograma.
- 5)OBSEQUIO ASSINALAR A DERIVAÇÃO NO ECG1/ PONTO J CORRESPONDENTE AO MAIOR DESVIO DO SEGMENTO ST.
- 6)Anotar os valores em mm, quando supradesnível: valor positivo; quando infradesnível: valor negativo; sem variação: valor 0.

7) Artéria relacionada ao Infarto DA DIR CX

Florianópolis,...../.....de 1994. Assinatura

ANEXO III - QUESTIONÁRIO DO ESTUDO PILOTO

QUESTIONÁRIO APLICADO AOS OBSERVADORES INDEPENDENTES APÓS A ANÁLISE DE DEZ CASOS SELECIONADOS ALEATORIAMENTE; COMO FORMA DE PRÉ-TESTE OU ESTUDO PILOTO.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS

1. Os procedimentos estabelecidos para a execução do processo foram claros?

Sim Não

2. As instruções foram claras em termos de orientação para a execução do processo de análise dos traçados eletrocardiográficos?

Sim Não

3. Quais esclarecimentos deveriam estar expressos ?

.....

4. O método é difícil de executar ?

Sim Não

5. Faltaram ferramentas adequadas para a execução do trabalho ?

Sim Não

6. No estudo definitivo, haverá tempo suficiente para a análise de todos os eletrocardiogramas, com todos os critérios solicitados neste estudo inicial ?

Sim Não

7. Quanto tempo foi necessário para analisar cada caso ?

.... em minutos

8. Quanto tempo seria necessário para analisar 200 casos, considerando que cada um é composto de três eletrocardiogramas ?

.... em dias ... em meses

9. O que está sendo efetuado é reproduzível na prática clínica diária ?

Sim Não

10. O trabalho é viável de ser efetuado no prazo proposto de 60 dias ?

Sim Não

Florianópolis, ... de de 1994.

.....
 Assinatura

ANEXO IV - MANUAL DA REANÁLISE DOS ELETROCARDIOGRAMAS

ROTINA DO PROCEDIMENTO PARA MENSURAÇÃO DO SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST NA REANÁLISE DOS ELETROCARDIOGRAMAS DOS PACIENTES COM IAM TRATADOS COM TROMBOLÍTICO:

I. Identifique a ficha de coleta de dados na pasta arquivo que contenha a numeração correspondente ao envelope com os eletrocardiogramas.

II. Verifique se o envelope contém os três traçados correspondentes ao caso.

III. Pegue o eletrocardiograma de número 01. Verifique se não existe um critério de exclusão: Serão critérios de exclusão para a análise do ECG: bloqueio de ramo no ECG1, alterações do segmento ST em decorrência de sobrecarga ventricular esquerda, IAM prévio; dificuldade para a localização da área infartada através do ECG; ausência de registros seriados; qualidade inadequada dos registros para mensurações ou codificação seriada. Caso identifique algum destes itens, pare a análise neste ponto e anote na ficha de coleta de dados o critério de exclusão identificado.

IV. Em caso de qualidade inadequada dos registros, lembre-se que a maioria dos traçados se encontra nesta situação e representa a realidade no atendimento do paciente na ocasião em que o clínico, à beira do leito, avaliou o caso. Portanto, admite-se uma tolerância ao fator registro até o limite em que existe a possibilidade de efetuar a medida.

V. Ainda no ECG 01: 1) Identifique o grupo de derivações a que corresponde o IAM. 2) Assinale no grupo selecionado, qual a derivação que apresenta o maior supradesnível do segmento ST. Faça um sinal com uma seta, sobre a derivação na ficha de coleta de dados de seu arquivo. 3) Verifique se a onda Q está presente. Assinale no local apropriado (canto superior direito). 4) Efetue a medida do supradesnível do segmento ST, no ponto J, na derivação que apresentou a maior variação e no melhor registro daquela derivação (cuja linha de base foi mais apropriada). Faça este procedimento com um compasso de duas pontas. Verifique em uma régua milimetrada o valor encontrado. Anote o valor na ficha de coleta de dados. (Se possível, o valor deverá ser inteiro, por exemplo: 2; se igual ou acima de 0,5: arredonde para o valor superior; se abaixo de 0,5, para o valor inferior. EX: 1,8 para 2 e 1,3 para 1.

VI. Separe o ECG 02 : 1) Identifique a mesma derivação em que foi efetuada a medida no ECG 01. Proceda a medida e anote na ficha. Se houve surgimento da onda Q, assinale no local apropriado. Caso já tenha ocorrido no ECG 01, não há necessidade de efetuar novamente esta anotação.

VII. Separe o ECG 03. 1) Identifique a derivação em que estão sendo efetuadas as medidas. Proceda a medida e anote na ficha. Se houve surgimento da onda Q, assinale no local apropriado; caso isto já tenha ocorrido no eletrocardiograma prévio, não há necessidade de repetir este procedimento.

VIII. Anote o grupo de derivações relacionados a este Infarto: derivações do grupo L (d I, aVL, V 6), derivações do grupo I (d II, d III, aVF) e derivações do grupo A (V 1, V 2, V 3, V 4, V 5).

IX. Anote a data da análise e assine .

X. Coloque os traçados novamente no envelope para posterior devolução ao pesquisador responsável.

XI. Conserve as anotações na pasta. Procure não extraviar. Respeite a seqüência da distribuição dos casos. Entregue para o pesquisador os registros a cada 20 casos. Procure não comentar os resultados obtidos com os outros observadores.

XII. Em caso de dúvida, obséquo procurar esclarecimentos com os responsáveis pelo projeto.

ANEXO V - FICHA DE COLETA DE DADOS DA REANÁLISE DO ECG

FICHA DE COLETA DE DADOS DAS MEDIDAS ELETROCARDIOGRÁFICAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

MESTRADO EM MEDICINA INTERNA

Projeto: "CRITÉRIOS ELETROCARDIOGRÁFICOS DE REPERFUSÃO CORONARIANA EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO TRATADOS COM TROMBOLÍTICO".

Mestrando: Roberto Heinisch

"FORMULÁRIO DE ANÁLISE DO ELETROCARDIOGRAMA"

Caso número:

ECG/Derivação D1 D2 D3 aVR aVL aVF V1 V2 V3 V4 V5 V6 ondaQ

ECG1/ponto J

ECG2/ponto J

ECG3/ponto J

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO=

Instruções :

1)O primeiro traçado eletrocardiográfico corresponde ao ECG efetuado imediatamente antes da infusão do trombolítico (ECG1).

2)O segundo traçado eletrocardiográfico corresponde ao ECG efetuado ao final da infusão da droga trombolítica (ECG2).

3)O terceiro traçado eletrocardiográfico corresponde ao ECG efetuado em um período de vinte e quatro horas a partir do final da infusão da medicação (ECG3).

4)São critérios de exclusão para a análise dos traçados: bloqueio de ramo prévio, sobrecarga ventricular esquerda, infarto agudo do miocárdio prévio, dificuldade para localizar a área infartada através do eletrocardiograma.

5)OBSÉQUIO ASSINALAR A DERIVAÇÃO NO ECG1 CORRESPONDENTE AO MAIOR DESVIO DO SEGMENTO ST , COM UMA SETA

6)Anotar os valores em mm; número inteiro (p.e.= 1 ou 2), evite uso de vírgula e decimal.

7)Grupo de derivações envolvidas

() L=D1,aVL,V6

() I= DII,DIII,AVF

() A=V1-V5

Florianópolis,.....de 1994.

Assinatura

ANEXO VI - MANUAL DA REANÁLISE DA CORONARIOGRAFIA

ROTINA DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE DA CORONARIOGRAFIA

- 1) Os filmes dos casos a serem estudados serão antecipadamente separados pelo responsável do trabalho. A seqüência proposta será a mesma da realização anterior dos exames.
- 2) A leitura será efetuada nas dependências do setor de hemodinâmica do Instituto de Cardiologia, nos dias previamente combinados, em intervalos semanais. Para efeitos de previsão, programou-se a interpretação de trinta casos a cada data marcada. No entanto, tal limite poderá ser ultrapassado, se houver disponibilidade de tempo, ou se na semana anterior não foi possível cumprir a meta estabelecida.
- 3) O observador dispõe das seguintes informações a cada caso: Número do exame, data da realização, iniciais do paciente, a citação das derivações envolvidas (conforme informação da observação dos eletrocardiogramas. Estes dados serão úteis para a identificação correta do exame e da determinação da artéria relacionada ao infarto (A.R.I.).
- 4) O observador não dispõe das seguintes informações a cada caso: Resultado da análise do eletrocardiograma como parâmetro de reperfusão, qualquer informação sobre a possibilidade de recanalização por outro critério clínico; dados da evolução do paciente; resultados da análise do outro hemodinamicista.
- 5) Após a colocação do filme no TAGARNO[®], proceder a identificação do exame pelos números, data e iniciais. Comparar com os dados do Formulário de Coleta de Dados.
- 6) Opinar sobre a provável artéria relacionada ao Infarto (A.R.I.). Assinalar sob a forma de uma circunferência sobre a opção na coluna de resposta. Considerar a artéria principal.
- 7) Opinar quanto ao grau de patência da A.R.I., de acordo com a classificação proposta (TIMI) : grau 0 : a oclusão completa, grau 1 : perfusão mínima, o contraste penetra as proximidades do sítio de oclusão, mas há mínima perfusão distal; grau 2: denominado de perfusão parcial, é definido por uma taxa reduzida de entrada e de desaparecimento do contraste no leito coronariano distal; grau 3 : denominado de perfusão completa, é definido pela entrada e desaparecimento normais do contraste na lesão e no leito coronariano distal.
- 8) Caso haja alguma observação sobre o caso, como dificuldade de visualização, identificação não coincidente e outras; escrever na coluna "observa".
- 9) Assinar o formulário e datar.

ANEXO VII - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DA ANÁLISE DA CORONARIOGRAFIA

CURSO DE MESTRADO EM
MEDICINA INTERNA

CRITÉRIOS ELETROCARDIOGRÁFICOS DE
REPERFUSÃO CORONARIANA EM PACIENTES COM IAN
TRATADOS COM TROMBOLÍTICO

Formulário dos Dados da
Análise das Coronariografias

Observador
Independente:

Seqüência	Registro	Data	Iniciais	Derivações	A.R.I.	TIMI	Anotações
1					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
2					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
3					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
4					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
5					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
6					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
7					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
8					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
9					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
10					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
11					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
12					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
13					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	
14					DA,CD,CX	0, 1, 2, 3,	

Assinatura

Data

ABSTRACT

The aim of this study was i) to analyse the clinical, electrocardiographic and coronariographic data of patients with acute myocardial infarction (AMI) treated with streptokinase that were admitted in the coronary care unity of Instituto de Cardiologia (São José - SC) and ii) to evaluate if the ST segment changes in the electrocardiograms (ECG) obtained immediately before, at the end and up to 24 h after the treatment with the thrombolytic therapy could be useful as a reference of a non-invasive criterium of reperfusion of the infarcted related artery. Between December 1987 and December 1992, 262 patients admitted in the coronary care unit with AMI fulfilled the criteria to be treated with thrombolytic therapy. Serial electrocardiographic records obtained before, at the end and up to 24 h following streptokinase treatment were evaluated and compared with the results of the coronariographic data - the gold standard assay. The proportional value for the shift in ST segment was named fractional and percentual ST change (Palt 1, 2 e 3). The results were presented as sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy, receiver operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios (*LHR*). Quantitative data were expressed as mean \pm s.e.m. . The study included 120 patients, 27 of whom were not reperfused. In the hospitalar phase occurred 16 deaths (6.1%). Prediction of coronary patency by a reduction of $\geq 10\%$ in ST segment elevation at the end of the thrombolytic treatment (Palt 1) had a sensitivity of 58% and a specificity of 67%. Analysis of the ECG data revealed that a decrease of $\geq 70\%$ of the ST-elevations until 24 hours post-treatment (Palt 2) had a sensitivity of 61% and a specificity of 70% for prediction of reperfusion. It is suggested that a reduction in ST segment elevation is of limited value in predicting the patency of the coronary artery in patients with AMI treated with thrombolytic drug. The degree of ST segment change that could be considered diagnostic to reperfusion were $\geq 10\%$ to Palt 1 and $\geq 70\%$ to Palt 2. It is suggested an extension of the period of ECG recording after thrombolytic therapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, S.; ARIMA, S. YAMASHITA, T. Early assessment of reperfusion therapy using cardiac troponin T. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 23, p.1382-9, 1994.
- ACC/AHA Task Force. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 82, p. 664-707, 1990.
- ANDERSON, H.V.; WILLERSON, J.T. Thrombolysis in acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 703-9, 1993.
- ANDERSON, J.L.; KARAGOUNIS, L.A.; BECKER, L.C.; SORENSEN, G.S.; MENLOVE, R.L., TEAM-3 investigators. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction: ventriculographic, enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. **Circulation**, v. 87, p. 1829-39, 1993.
- ARNOLD, A.Z.; TOPOL, E.J. Assessment of reperfusion after thrombolytic therapy for myocardial infarction. **Am. Heart J.**, v. 124, p. 441-7, 1992.
- ARNSDORF, M.F. The cellular basis for the injury current producing st-segment shifts in the surface ecg. **J. Electrocardiol.**, v. 24, p. 40, 1992.
- AVERSANO, T.; RUDIKOFF, B.; WASHINGTON, A.; TRAILL, S.; COOMBS, V.; RAQUENO, J. High frequency qrs electrocardiography in the detection of reperfusion following thrombolytic therapy. **Clin. Cardiol.**, v. 17, n. 4, p. 175-82, 1994.
- AYANIAN, J.Z.; HAUPTMAN, P.J.; GUADAGNOLI, E.; ANTMAN, E.M.; PASHOS, C.L.; MCNEIL, B.J. Knowledge and practices of generalist and specialist physicians regarding drug therapy for acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 331, p. 1136-42, 1994.
- BAIREY, C.N.; SHAH, P.K.; LEW, A.S.; HULSE, S. Electrocardiographic differentiation of occlusion of the left circumflex versus the right coronary artery as a cause of inferior acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 60, p. 456-459, 1987.
- BAR, F.W.; VERMEER, F.; DEZWAAN, C. Value of admission electrocardiogram in predicting outcome of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. A randomized trial conducted by The Netherland Interuniversity Cardiology Institute. **Am. J. Cardiol.**, v. 59, p. 6, 1987.

- BARBASH, G.I.; ROTH, A.; HOD, H.; MILLER, H.I.; RATH, S.; HARZAHAV, Y.; MODAN, M.; SELIGSOHN, U.; BATTLER, A.; KAPLINSKY, E.; RABINOWITZ, B.; LANIADO, S. Rapid resolution of ST elevation and prediction of clinical outcome in patients undergoing thrombolysis with alteplase (recombinant tissue type plasminogen activator): results of the Israeli Study of Early Intervention in Myocardial Infarction. **Br. Heart J.**, v. 64, p. 241-7, 1990.
- BAROLD, S.S.; FALKOFF, M.D.; ONG, L.S.; HEINLE, R.A. Significado das ondas Q eletrocardiográficas transitórias na doença arterial coronária. In: BAROLD, S.S. **Eletrocardiografia de 12 derivações**. Rio de Janeiro : Interlivros, 1987. p. 367-378. Tradução e adaptação de Cardioloy Clinics, New York : W.B. Saunders Company, v. 5, n. 3, 1987.
- BARUZZI, A.C.A. Terapia trombolítica no infarto agudo do miocárdio: os fatos e o ideal estatístico. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 63, p. 87-9, 1994.
- BASKIN, J.M.; WILKINS, M.L.; OHMAN, E.M.; CLEMMENSEN, P.; GRANDE, P.; CHRISTENSON, R.H.; SEVILLA, D.C.; WAGNER, N.B.; WAGNER, G.S. Ratio of ST-segment and myoglobin slopes to estimate myocardial salvage during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 71, p. 1362-5, 1993.
- BASSAND, J.P.; FAIVRE, R.; BECQUE, O.; HABERT, C.; SCHUFFENECHER, M.; PETITEAU, P.Y.; CARDOT, J.C.; VERDENET, J.; LAROZE, M.; MAURAUT, 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.
- BASSAND, J.P.; MACHECOERT, J.; CASSAGNES, J.; ANGUENOT, T.; LUSON, R. Multicenter trial of intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC) in acute myocardial infarction: effects on infarct size and left ventricular function. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 13, p. 988-97, 1989.
- BECKER, R.C.; ANSELL, J. Antithrombotic therapy - an abbreviated reference for clinicians. **Arch. Intern. Med.**, v. 155, p. 149-61, 1995.
- BELL, W. Objectives of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. **Am. J. Med.**, v. 83, supl. 2A, p. 11-4, 1987.
- BELLER, G.A. Myocardial imaging with thallium-201 for assessment of regional myocardial perfusion and viability after intracoronary thrombolytic therapy. **Circulation**, v. 68, suppl. I, I-70-I-76, 1983.

- BELLER, G.A.; GLOVER, D.K.; EDWARDS, N.C.; RUIZ, M.; SIMANIS, J.P.; WATSON, D.D. 99mTc-Sestamibi uptake and retention during myocardial ischemia and reperfusion. **Circulation**, v. 87, p. 2033-42, 1993.
- BELLOTTI, G.; TRANCHESI, B.; MOFFA, P. Comportamento dos potenciais tardios em portadores de infarto do miocárdio submetidos à trombólise coronária. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 54, p. 33-6, 1990.
- BERMAN, D.S.; KIAT, H.; MADDAHI, J.; SHAH, P.K. Radionuclide imaging of myocardial perfusion and viability in assessment of acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 64, p. 9B-16B, 1989.
- BERRY, C.; ZALEWSKI, A.; KOVACH, R.; SAVAGE, M.; GOLDBERG, S. Surface electrocardiogram in the detection of transmural myocardial ischemia during coronary artery occlusion. **Am. J. Cardiol.**, v. 63, p. 21-6, 1989.
- BLANKE, H.; COHEN, M.; SCHLUETER, G.U.; KARSCH, K.R.; RENTROP, K.P. Electrocardiographic and coronary arteriographic correlations during acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 54, p. 249-255, 1984.
- BLANKE, H.; SCHERFF, F.; KARSCH, K.R.; LEVINE, R.A.; SMITH, H.; RENTROP, P. Electrocardiographic changes after streptokinase-induced recanalization in patients with acute left anterior descending artery obstruction. **Circulation**, v. 68, p. 406-12, 1983.
- BOCK, G.H.; HOUWING-DUISTERMAAT, J.J.; SPRINGER, M.P.; KIEVIT, J.; VAN HOUWELINGEN, J.C. Sensitivity and specificity of diagnostic tests in acute maxillary sinusitis determined by maximum likelihood in the absence of an external standard. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 47, p. 1343-52, 1994.
- BODEN, W.E. Electrocardiographic correlates of reperfusion status after thrombolysis: is the "incomplete" or "interrupted" infarction a non-Q-wave infarction? **Am. J. Cardiol.**, v. 68, p. 520-24, 1991.
- BONALUME NETO, R. País tem doenças do primeiro ao quarto mundos. **Folha de São Paulo**, 7 jul. 1993. Caderno 3, p. 1.
- BOSKER, H.K.; VANDER LAARSE, A.; CATS, V.M.. Are enzymatic tests good indicators of coronary reperfusion? **Br. Heart J.**, v. 67, p. 150-4, 1992.
- BOSSAERT, L. ST-segment analysis: a useful marker for reperfusion after thrombolysis with APSAC? **European Heart Journal**, v. 12, p. 357-62, 1991.
- BORTHEIRY, A.L.; MALERBI, D.A.; FRANCO, L.J. The ROC curve in the

- evaluation of fasting capillary blood glucose as a screening test for diabetes and IGT. **Diabetes Care**, v. 17, p. 1269-72, 1994.
- BRAUNWALD, E. Thrombolytic reperfusion of acute myocardial infarction: resolved and unresolved issues. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 12, p. 85A-92A, 1988.
- BRAUNWALD, E. Optimizing thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 82, p. 1510-13, 1990.
- BRAUNWALD, E.; PASTERNAK, R.C.; SOBEL, B.E. Acute myocardial infarction. In: BRAUNWALD, E. **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 4th ed., Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1992. p. 1200-91.
- BROWNER, W.S.; BLACK, D.; NEWMAN, T.B.; HULLEY, S.B. Estimating sample size and power. In: Hulley, S.B.; Cummings, S.R. **Designing clinical research: an epidemiologic approach**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1988. p. 87-97 e 145.
- BULPITT, C.J. Confidence intervals. **Lancet**, v. I, n. 8531, p. 494-97, 1987.
- CALIFF, R.M.; O'NEIL, W.; STACHK, R.S.; ARONSON, L.; MARK, D.B.; MANTELL, S.; GEORGE, B.S.; CANDELA, R.J.; KEREIAKES, D.J.; ABBOTTSMITH, C.; TOPOL, E.J.; and the TAMI Study Group. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. **Ann. Intern. Med.**, v. 108, p. 658-62, 1988.
- CALIFF, R.M.; O'NEIL, W.; STACK, R.S.; ARONSON, L.; MARK CHOUHAN, L.; HAJAR, H.A.; GEORGE, T.; POMPSIELLO, J.C. Non-Q- and Q-wave infarction after thrombolytic therapy with intravenous streptokinase for chest pain and anterior ST-segment elevation. **Am. J. Cardiol.**, v. 68, p. 446-50, 1991.
- CANON, C.P.; MCCABE, C.H.; HENRY, T.D. and the TIMI 5 Investigators. A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator and aspirin for acute myocardial infarction: results of the TIMI 5 trial. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 23, p. 993-1003, 1994.
- CARNEIRO, E.F. **O eletrocardiograma- 10 anos depois**. Rio de Janeiro : Editora Enéas Ferreira Carneiro, 1991. p. 234-38.
- CÉSAR, L.A.M. Relação entre o eletrocardiograma convencional e a artéria coronária responsável no infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.

63, p. 107-9, 1994.

CHABNER, B.A. Introduction to oncology. In: WYNGAARDEN, J.B.; SMITH, L.H.; BENNETT, J.C. **Cecil's textbook of medicine**. New York : W. B. Saunders Company, 1992. p. 1018-24.

CHALELA, W.A.; PIMENTEL, F.F.P.; UCHIDA, A.H.; BOTTEGA, A.; RAMIRES, J.A.F.; IZAKI, M.; MORAES, AP; SOARES JR., J.; GIORGI, M.C.P.; MOFFA, P.J.; BELLOTTI, G.; CERRI, G.G.; MENEGHETTI, J.C. Estudo da viabilidade miocárdica através do SPECT-Tálio-201. Redistribuição convencional versus reinjeção. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 63, p. 363-69, 1994.

CHAMBERLAIN, D.A. Unanswered questions in thrombolysis. **Am. J. Cardiol.**, v. 63, p. 34A-40A, 1989.

CHAPRA, S.C.; CANALE, R.P. Newton-cotes integration formulas. In: CHAPRA, S.C.; CANALE, R.P. **Numerical methods for engineers with personal computer applications**. New York : Mc Graw-Hill Book Company, 1985. p. 383-415.

CHESEBRO, J.H.; KNATTERUD, G.; ROBERTS, R.; BORER, J.; COHEN, L.S. 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.

CHOR, D.; FONSECA, M.J.M.; ANDRADE, C.R. Doenças cardiovasculares: comentários sobre a mortalidade precoce no Brasil. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 64, p. 15-9, 1995.

CLEMMENSEN, P.; OHMAN, M.; SEVILLA, D.C.; PECK, S.; WAGNER, N.B.; QUIGLEY, P.S.; GRAND, P.; LEE, K.L.; WAGNER, G.S. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 66, p. 1407-11, 1990.

CLEMMENSEN, P.; OHMAN, E.M.; SEVILLA, D.C.; WAGNER, N.B.; QUIGLEY, P.S.; GRANDE, P.; WAGNER, G.S. Importance of early and complete reperfusion to achieve myocardial salvage after thrombolysis in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 70, p. 1391-96, 1992.

COBRE, S.M. Thrombolysis in myocardial infarction: the earlier the better, but how late is too late. **Br. Med. J.**, v. 308, p. 216-17, 1994.

- COLLEN, D.; TOPOL, E.J.; TIEFENBRUNN, A.J.; GOLD, H.K.; WEISFELDT, M.L.; SOBEL, B.E.; LEINBACH, R.C.; BRINKER, J.A.; LUDBROOK, P.A.; YASUDA, I.; BULKLEY, B.H.; ROBISON, A.K.; HUTTER, A.M.; BELL, W.R.; SPADARO, J.J., AN KHAW, B.; BROSSBARD, E.B. Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, v. 69, p. 1012-17, 1984.
- COLLEN, D.; VAN DE WERF, F. Coronary thrombolysis with recombinant staphylokinase in patients with evolving myocardial infarction. *Circulation*, v. 87, p. 1850-53, 1993.
- COLLEN, D.; VERSTRATE, M. Pharmacology of thrombolytic drugs. In: SCHLANT, R.; ALEXANDER, R.W. **Hurst's the heart: arteries and veins**. New York : Mac Graw-Hill, INC, 1994. p. 1124-28.
- COSTER, P.M.; MELIN, J.A.; DETRY, J.R.; BRASSEUR, L.A.; BECKERS, C.; COL, J. Coronary artery reperfusion in acute myocardial infarction: assessment by pre- and postintervention thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am. J. Cardiol.*, v. 55, p. 889-95, 1985.
- CRAGG, D.R.; FRIEDMAN, H.Z.; BONEMA, J.D.; JAIYESIMI, I.A.; RAMOS, R.G.; TIMMIS, G.C.; O'NEIL, W.W.; SCHREIBER, T.L. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann. Intern. Med.*, v. 115, p. 173-77, 1991.
- DELLBORG, M.; RIHA, M.; SWEDBERG, K. for the TEAHAT study group. Dynamic QRS-complex and ST-segment monitoring in acute myocardial infarction during recombinant tissue-type plasminogen activator therapy. *Am. J. Cardiol.*, v. 67, p. 343-49, 1991.
- DELLBORG, M. Early electrocardiographic changes in acute myocardial infarction treated by streptokinase or alteplase: a randomized study with dynamic multi-lead electrocardiographic monitoring. *Cardiology*, v. 82, p. 368-76, 1993.
- DENES, P; EL-SHERIF, N.; KATZ, R.; CAPONE, R.; CARLSON, M.; MITCHELL, B.; LEDINGHAM, R. Prognostic significance of signal-averaged electrocardiogram after thrombolytic therapy and/or angioplasty during acute myocardial infarction (CAST substudy). *Am. J. Cardiol.*, v. 74, p. 216-20, 1994.
- DETRE, K.M.; WRIGHT, E.; MURPHY, M.L.; TAKARO, T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation*, v. 52, p. 979-86, 1975.

- DE ROUEN, T.A.; MURRAY, J.A.; OWEN, W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. **Circulation**, v. 55, p. 324-28, 1977.
- DE WOOD, M.A.; SPORIES, 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.
- DISSMANN, R. Sudden increase of the ST segment elevation at time of reperfusion predicts extensive infarcts in patients with intravenous thrombolysis. **Am. Heart J.**, v. 126, p. 832-39, 1993.
- DUJARDIN, B.; VAN DEN ENDE, J.; VAN GOMPEL, A.; UNGER, J.P.; VAN DER STUYFT, P. Likelihood ratios: a real improvement for clinical decision making? **Eur. J. Epidemiol.**, v. 10, p. 29-36, 1993.
- ELLIS, A.K.; LITTLE, T.; MASUD, Z.. Early noninvasive detection of successful reperfusion in patients with myocardial infarction. **Circulation**, v. 78, p. 1352-57, 1988.
- EMERAS Collaborative Group. Randomized trials of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. **Lancet**, v. 342, p. 767-72, 1993.
- FAREED, J.; BACHER, P.; MESSMORE, H.L.; WALENGA, J.M.; HOPPENSTEADT, D.A.; STRANO, A.; PIFARRE, R. Pharmacological modulation of fibrinolysis by antithrombotic and cardiovascular drugs. **Progr. Cardio. Dis.**, v. 34, p. 379-98, 1992.
- FATH-ORDOUBADI, F.; HUEHNS, T.Y.; BEATT, K.J. Significance of TIMI grade flow in determining the patency of the infarct-related artery and its relation to clinical outcome. **Br. Heart J.**, v. 71, p. p86, 1994.
- FEITOSA, G.S. (coord.) Consenso brasileiro sobre trombólise. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 63, supl. II, p. 1-8, 1994.
- FENSTER, P.E. Noninvasive diagnosis of reperfusion in acute myocardial infarction. **Cardiology**, v. 82, p. 365-67, 1993.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica**. Porto Alegre : Editora Artes Médicas, 1991. p. 68-10.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE/MINISTÉRIO DA SAÚDE/CENTRO

NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA-CENEPI -Informe epidemiológico do SUS. Brasília, CENEPI, Ano 1, n. 7, 1992.

FYE, W.B. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. **Am. J. Cardiol.**, v. 73, p. 937-49, 1994.

GANZ, W.; BUCHBINDER, N.; MARCUS, H.; MONDKAR, A.; MADDAHI, J.; CHARUZI, Y.; O'CONNOR, L.; SHELL, W.; FISHBEIN, M.C.; KASS, R.; MIYAMOTO, A.; SWAN, H.J.C. Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. **Am. Heart J.**, v. 101, p. 4-13, 1981.

GERSH, B.J.; ANDERSON, J.L. Thrombolysis and myocardial salvage: results of clinical trials and the animal paradigm - paradoxical or predictable? **Circulation**, v. 88, p. 296-306, 1993.

GIBBONS, R.J.; HOLMES, D.R.; REEDER, G.S.; BAILEY, K.R.; HOPFENSPIRGER, M.R.; GERSH, B.J. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 685-91, 1993.

GILLUM, R.F. Trends in acute myocardial infarction and coronary heart disease death in the United States. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 23, p. 1273-77, 1993.

GISSI - Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. **Lancet**, v. 329, p. 397-401, 1986.

GISSI 2 - Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. **Lancet**, v. 336, p. 65-71, 1990.

GLASZIOU, P.P.; BROMWICH, S.; SIMES, R.J. Quality of life six months after myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. **Med. J. Aust.**, v. 161, p. 532-6, 1994.

GO, R.T.; MACINTYRE, W.J.; CHEN, E.Q.; COOK, S.A.; NEUMANN, D.R.; SAHA, G.B. Current status of the clinical applications of cardiac positron emission tomography. In: LINK, K.M.; LESKO, N.M. Cardiac imaging. **Radiol. Clinics N. Am.**, v. 32, p. 501-19, 1994.

GOLDBERG, S.; URBAN, P.; GREENSPON, A.; BERGER, B.; WALINSKY, P.; MUZA, B.; KUSIAK, V.; MAROKO, P. Limitation of infarct size with thrombolytic agents - electrocardiographic indexes. **Circulation**, v. 68, suppl. I,

p. I-77-I-82, 1983.

GOLDMAN, L. Quantitative aspects of clinical reasoning. In : WILSON, J.D.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K.J.; PETERSDORF, R.G.; MARTIN, J.B.; FAUCI, A.S.; ROOT, R.J. **Harrison's principles of internal medicine**. New York: McGraw-Hill, Inc., 1991. p. 5-11.

GORE, J.M.; ROBERTS, R.; BALL, S.P.. Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 59, p. 1234-38, 1987.

GORE, J.M.; BALL, S.P.; CORRAO, J.M.; GOLDBERG, R.J. Arrhythmias in the assessment of coronary artery reperfusion following thrombolysis therapy. **Chest**, v. 94, p. 727-30, 1988.

GORE, J.M.; DALEN, J.E. Contempo 1994: Cardiovascular disease. **JAMA**, v. 271, p. 1660-61, 1994.

GOTSMAN, M.; ROSENHECK, S.; NASSAR, H.; WELBER, S.; SAPOZNIKOV, D.; MOSSERI, M.; WEISS, A.; LOTAN, C.; ROZENMAN, Y. Angiographic findings in the coronary arteries after thrombolysis in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 70, p. 715-23, 1992.

GRANDE, P.; GRANBORG, J.; CLEMMENSEN, P.. Indices of reperfusion in patients with acute myocardial infarction using characteristics of the CK-MB time-activity curve. **Am. Heart J.**, v. 122, p. 400-8, 1991.

GRANGER, C.B.; CALIFF, R.M.; TOPOL, E.J. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review. **Drugs**, v. 44, p. 293-325, 1992.

GRAY, R.P.; YUDKIN, J.S.; PATTERSON, D.L.. Enzymatic evidence of impaired reperfusion in diabetic patients after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **Br. Heart J.**, v. 70, p. 530-36, 1993.

GRECH, E.D.; RAMSDALE, D.R. Termination of reperfusion arrhythmia by coronary artery occlusion. **Br. Heart J.**, v. 72, p. 94-5, 1994.

GRESSIN, V. ST-segment normalization time and ventricular arrhythmias as electrocardiographic markers of reperfusion during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 71, p. 1436-39, 1993.

GRINES, C.L.; BROWNE, K.F.; MARCO, J.; ROTHBAUM, D.; STONE, G.W.; O'KEEFE, J.; OVERLIE, P.; DONOHUE, B.; CHELLIAH, N.; TIMMIS, G.C.; VLIETSTRA, R.E.; STRZELECKI, M.; PUCHROWICZ-OCHOCKI, S.; O'NEILL, W. Comparison of immediate angioplasty with

- thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 673-79, 1993.
- GUIMARÃES, A. Cardiopatia coronária- aspectos epidemiológicos e preventivos. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 59, p. 5-11, 1992.
- GUREWICH, V. Coronary rethrombosis after successful thrombolysis. **Circulation**, v. 87, p. 1759-61, 1993.
- GUSTO - The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 673-82, 1993.
- HACKETT, D.; DAVIES, G.; CHEIRCHIA, S.; MASERI, A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 317, p. 1055-59, 1987.
- HACKWORTHY, R.A.; SORENSEN, S.G.; FITZPATRICK, P.G.; BARRY, W.H.; MENLOVE, R.L.; ROTHBARD, R.L.; ANDERSON, J.L. for the APSAC investigators. Effect of reperfusion on electrocardiographic and enzymatic infarct size: results of a randomized multicenter study of intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC) versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. **Am. Heart J.**, v. 116, p. 903-14, 1988.
- HALON, D.A.; SAPOZNIKOV, D.; LEWIS, B.S.; GOTSMAN, M.S. Localization of lesions in the coronary circulation. **Am. J. Cardiol.**, v. 52, p. 921-26, 1983.
- HANLEY, J.A.; McNEIL, B.J.. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Radiology**, v. 143, p. 29-36, 1982.
- HANLEY, J.A.; McNEIL, B.J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. **Radiology**, v. 148, p. 839-43, 1983.
- HARTNELL, G.G. Developments in echocardiography. In: LINK, K.M.; LESKO, N.M. Cardiac imaging. **Radiol. Clinics N. Am.**, v. 32, p. 461-75, 1994.
- HAUSMANN, D.; ERBEL, R.; ALIBELLI-CHEMARIN, M.J. The safety of intracoronary ultrasound: a multicenter survey of 2207 examinations. **Circulation**, v. 91, p. 623-30, 1995.
- HEINISCH, R.H.; JOAQUIM, M.V.; SIMÃO, A.F.; MARTINS Fº., L.;

- DESTRO, J. Estreptoquinase intravenosa no infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 51, supl. 1, p. 83, 1988. (Resumo).
- HEINISCH, R.H.; JOAQUIM, M.V.; SIMÃO, A.F.; MARTINS F^o., L.; RIBEIRO, M.F.; BARRETO, A.L.W.; HEINZEN FO., F.; GARCIA, C.; COLAÇO, J. A estreptoquinase intravenosa no infarto agudo do miocárdio: resultados iniciais do protocolo do instituto de cardiologia da Fundação Hospitalar de Santa Catarina. **Arq. Cat. Med.**, v. 18, p. 55-8, 1989a.
- HEINISCH, R.H.; SCHNEIDER, J.C.; RIBEIRO, M.F.; MARTINS F^o., L.; SIMÃO, A.F. Evolução dos pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a trombólise. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 53, supl. 1, p. 108, 1989b. (Resumo).
- HEINISCH, R.H.; HOFFMANN, F.T.; PEREIRA, M.R.; MARTINS F^o., L.; SIMÃO, A.F. Estreptoquinase intravenosa no infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 55, supl. B, p. B128, 1990. (Resumo).
- HILLIS, W.S.; HOGG, K.J. ST segment changes as a surrogate end point in coronary thrombolysis. **Br. Heart J.**, v. 64, p. 111-12, 1990.
- HOESCHT. **Carta resposta da empresa.** São Paulo, 1994.
- HOGG, K.J.; HORNUNG, R.S.; HOWIE, C.A.; HOCKINGS, N.; DUNN, F.F.; HILLIS, W.S. Electrocardiographic prediction of coronary artery patency after thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: use of the ST segment as a non-invasive marker. **Br. Heart J.**, v. 60, p. 275-80, 1988.
- HOSOTANI, K. The QC tools. In: HOSOTANI, K. **The QC problem-solving approach.** Tokyo: 3A Corporation, Juse Press, 1989. p. 111-36.
- HULLEY, S.B.; CUMMINGS, S.R. **Designing clinical research - an epidemiologic approach.** Baltimore : Williams & Wilkins, 1988. p. 87-97.
- HUTCHINS, G.M.; BULKLEY, B.H.; RIDOLFI, R.L.; GRIFFITH, L.S.C.; LOHR, F.T. PIASIO, M.A. Correlation of coronary arteriograms and left ventriculograms with postmortem studies. **Circulation**, v. 56, p. 32-37, 1977.
- ISAM - The ISAM Study Group - A prospective trial for i.v. streptokinase in acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 314, p. 1465-71, 1986.
- ISHII, J; NOMURA, M.; ANDO, T. Early detection of coronary reperfusion based on serum myoglobin concentration. **Circulation** , v. 84, p. II-117, 1991.
- ISIS 2 - Randomised trials of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or

- neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *ISIS 2. Lancet*, v. 13, p. 349-60, 1988.
- ISIS 3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - ISIS 3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,229 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, v. 339, p. 753-70, 1992.
- ITO, H; IWAKURA, K.; OH, H.; MASUYAMA, T.; HIGASHIMO, Y.; FUJII, K.; MINAMINO, T. Temporal changes in myocardial perfusion patterns in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction - their relation to myocardial viability. *Circulation*, v. 91, p. 656-62, 1995.
- JAESCHKE, R.; GUYATT, G.; SACKETT, D.L. for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature, III: how to use an article about a diagnostic test, A: are the results of the study valid? *JAMA*, v. 271, p. 389-91, 1994a.
- JAESCHKE, R.; GUYATT, G.; SACKETT, D.L. for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature, III: how to use an article about a diagnostic test, B: what are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA*, v. 271, p. 703-7, 1994b.
- JAMES, T.N.; BRUSCKE, A.V.G.; BÖTHIG, S.; DODU, S.R.A.; GIL, J.F.; KAWAMURA, K.; PAULIN, S.J.; PIESSENS, J. Report of WHO/ISFC Task Force on nomenclature of coronary arteriograms. *Circulation*, v. , p. 451A-5A, 1985.
- JATENE, J.B.; JATENE, M.B., MONTEIRO, A.C. Revascularização miocárdica após reperfusão na fase aguda do infarto do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 56, p. 295-98, 1991.
- JOAQUIM, M.V.; HEINISCH, R.H.; SIMÃO, A.F.; MARTINS F., L.; DESTRO, J. Estreptoquinase intravenosa no infarto agudo da coronária direita. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 51, supl. 1, p. 85, 1988. (Resumo).
- JOHNSTON, D.L.; THOMPSON, R.C.; LIU, P.; DINSMORE, R.E.; WISMER, G.L.; SAINI, S.; KAUL, S.; ROSEN, B.R.; BRADY, T.J.; OKADA, R.D. Magnetic resonance imaging during acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, v. 57, p. 1059-65, 1986.
- JORGE, S.C. Trombólise endovenosa no infarto agudo do miocárdio. Experiência em hospital comunitário. Análise de 120 pacientes. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 59, p. 23-9, 1992.

- JUDKINS, M.P. Selective coronary arteriography. Part I: A percutaneous transfemoral technic. **Radiology**, v. 89, p. 815-24, 1967.
- KATUS, H.A.; DIEDERICH, K.W.; SCHWARZ, F.; UELLNER, M.; SCHEFFOLD, T.; KÜBLER, W. Influence of reperfusion on serum concentrations of cytosolic creatine kinase and structural myosin light chains in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 60, p. 440-45, 1987.
- KATUS, H.A.; SCHEFFOLD, T.; REMPPPLS, A. Troponin T: a marker of reperfusion of the infarct zone. **Circulation**, v. 84, p. II-116, 1991.
- KATZ, A.; COHN, G.; MASHAL, A.; CRISTAL, N. Case reports: thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in a 110-year-old man. **Am. J. Cardiol.**, v. 71, p. 1122-23, 1993.
- KENNEDY, J.W.; MARTIN, G.V.; DAVIS, K.B.; MAYNARD, C.; STADIUS, M.; SHEEHAN, F.H. The Western Washington Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction Randomized Trial. **Circulation**, v. 77, p. 345-52, 1988.
- KILPATRICK, D.; BELL, A.J.; BRIGGS, C. Assessment of reperfusion in myocardial infarction by body surface electrocardiographic mapping. **J. Electrocardiol.**, v. 26, p. 279-89, 1993.
- KIRCHER, B.J.; TOPOL, E.J.; O'NEILL, W.W.; PITT, B. Prediction of infarct coronary artery recanalization after thrombolytic therapy. **Am. J. Cardiol.**, v. 59, p. 513-15, 1987.
- KNOEBEL, S.B. Evolution of the clinical electrocardiogram. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 14, p. 1127-38, 1989.
- KOKOSKA, S.; NEVISON, C. **Statistical tables and formulae**. New York : Springer-Verlag, 1989. p. 25.
- KRIKLER, D.M. Aspectos históricos da eletrocardiografia. In: BAROLD, S.S. **Eletrocardiografia de 12 derivações**. Rio de Janeiro : Interlivros, 1987. p. 367-378. Tradução e adaptação de Cardioloy Clinics, New York : W.B. Saunders Company, v. 5, n. 3, 1987.
- KRUCOFF, M.W.; GREEN, C.E.; SATLER, L.F.; MILLER, F.C.; PALLAS, R.S.; KENT, K.M.; DEL NEGRO, A.A.; PEARLE, D.L.; FLETCHER, R.D.; RACKLEY, C.E. Noninvasive detection of coronary artery patency using continuous ST-segment monitoring. **Am. J. Cardiol.**, v. 57, p. 916-22, 1986.

- KRUCOFF, M.W.; WAGNER, N.B.; POPE, J.E.; MORTARA, D.M.; JACKSON, Y.R.; BOTTFNER, R.K.; WAGNER, G.S.; KENT, K.M. The portable programmable microprocessor-driven real-time 12-lead electrocardiographic monitor: A preliminary report of a new device for the noninvasive detection of successful reperfusion or silent coronary reocclusion. **Am. J. Cardiol.**, v. 65, p. 143-48, 1990.
- KRUCOFF, M.W.; CROLL, M.A.; POPE, J.E.; GRANGER, C.B.; O'CONNOR, C.M.; SIGMON, K.N.; WAGNER, B.L.; RYAN, J.A.; LEE, K.L.; KEREIAKES, D.J.; SAMAHA, J.K.; WORLEY, S.J.; ELLIS, S.G.; WALL, T.C.; TOPOL, E.J.; CALIFF, R.M. for the TAMI 7 Studt Group. Continuous 12-lead ST-segment recovery analysis in the TAMI 7 study. Performance of a noninvasive method for real-time detection of failed myocardial reperfusion. **Circulation**, v. 88, p. 437-46, 1993a.
- KRUCOFF, M.W.; CROLL, M.A.; POPE, J.E.; PIEPER, K.S.; KANANI, P.M.; GRANGER, C.B.; VELDKAMP, R.F.; WAGNER, B.L.; SAWCHAK, S.T.; CALIFF, R.M. Continuously updated 12-lead ST-segment recovery analysis for myocardial infarct artery patency assessment and its correlation with multiple simultaneous early angiographic observations. **Am. J. Cardiol.**, v. 71, p. 145-51, 1993b.
- KWON, K. The unstable ST segment early after thrombolysis for acute infarction and its usefulness as a marker of recurrent coronary occlusion. **Am. J. Cardiol.**, v. 57, p. 109-15, 1991.
- LANGE, R.A.; HILLIS, L.E. Immediate angioplasty for acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 726-28, 1993.
- LATE Study Group. Late assessment of thrombolytic efficacy study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. **Lancet**, v. 342, p. 759-66, 1993.
- LEWIS, B.S.; GANZ, W.; LARAMEE, R.. 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. 20-24, 1988.
- LIDÓN, R.M.; THÉROUX, P.; LESPÉRANCE, J.; ADELMAN, B.; BONAN, R.; DUVAL, D.; LÉVESQUE, J. A pilot, early angiographic patency study using a direct thrombin inhibitor as adjunctive therapy to streptokinase in acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 89, p. 1567-72, 1994.
- LIE, J.T. The reasons why clinical cardiologists disregard reperfusion arrhythmias. **Cardiovascular Research**, v. 27, p. 1906, 1993.

- LINCOFF, A.M.; TOPOL, E.J. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction ? **Circulation**, v. 88, p. 1361-74, 1993.
- LOLIO, C.A.; LOTUFO, P.A.; LIRA, A.C.; ZANETTA, D.M.T.; MASSAD, E. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração nas capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1979-1989. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 64, p. 195-99, 1995.
- LOPEZ-SENDON, J.; SEABRA-GOMES, R.; MACAYA, C.; SANTOS, F.M.; MUNOZ, J. Intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus intravenous streptokinase in myocardial infarction. A randomized multicenter study. **Circulation**, v. 78, supl. II, p. II-277, 1988. (Resumo).
- LOSCALZO, J. Thrombolysis in the management of acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. **Drugs**, v. 37, p. 191-204, 1989.
- LOUIE, E.K.; LANGHOL, D. Strategies for reestablishing coronary blood flow during the acute phase of myocardial infarction. **Chest**, v. 105, p. 574-84, 1994.
- MAGGIONI, A.P.; MASERI, A.; FRESCO, C. FRANZOSI, M.G.; MAURI, F.; SANTORO, E.; TOGNONI, F. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 1442-48, 1993.
- MARIK, P.E. Failure of early electrocardiograms to predict successful thrombolysis: effect of stunned myocardium? **Heart Lung**, v. 20, p. 224-27, 1991.
- MARTINS F., L.; HEINISCH, R.H.; JOAQUIM, M.V.; SIMÃO, A.F.; RÓTULO, M. Relevância clínica dos testes da coagulação durante a terapia trombolítica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 51, supl. 1, p. 81, 1988. (Resumo).
- MASUI, T.; SAEED, M.; WENDLAND, M.F.; HIGGINS, C.B. Occlusive and reperfused myocardial infarcts: MR imaging differentiation with nonionic Gd-DTPA-BMA. **Radiology**, v. 181, p. 77-83, 1991.
- MATTOS, L.A.P.; CANO, M.N.; MALDONADO, F. Emprego da angioplastia coronária no infarto agudo do miocárdio sem uso prévio de agentes trombolíticos: análise de 201 pacientes. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 55, p. 279-86, 1990.

- MAYO, J.R. Magnetic resonance imaging of the chest; where we stand. In: LINK, K.M.; LESKO, N.M. Cardiac imaging. **Radiol. Clinics N. Am.**, v. 32, p. 795-809, 1994.
- MEESE, R.B.; SPRITZER, C.E.; NEGRO-VILAR, R.; BASHORE, T.; HERFKENS, R.J. Detection, characterization and functional assessment of reperfused Q-wave acute myocardial infarction by cine magnetic resonance imaging. **Am. J. Cardiol.**, v. 66, p. 1-9, 1990.
- MENEGALI, L. **Avaliação da creatinoquinase MB como critério não invasivo de reperfusão miocárdica após terapia trombolítica intravenosa.** Florianópolis, 1994. Trabalho acadêmico (Curso de Graduação em Medicina) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. 30p.
- MIRVIS, D.M. Anatomic basis for the injury current producing st-segment shifts on the body surface eeg. **J. Electrocardiol.**, v. 24, p. 41-43, 1992.
- MITCHEL, J.F.; FRAM, D.B.; PALME II, D.F.; FOSTER, R.; HIRST, J.A.; AZRIN, M.A.; BOW, L.M.; ELDIN, A.M.; WATERS, D.D.; MCKAY, R.G. Enhanced intracoronary thrombolysis with urokinase using a novel, local drug delivery system: in vitro, in vivo, and clinical studies. **Circulation**, v. 91, p. 785-93, 1995.
- MOFFA, P.J.; MORAES, A.P.; ABENSUR, H. Trombólise miocárdica pelo ativador tecidual do plasminogênio: avaliação ECG a curto prazo. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 51, supl. 1, p. 89, 1988. (Resumo).
- MOHIADDIN, R.H.; LONGMORE, D.B. Functional aspects of cardiovascular nuclear magnetic resonance imaging: techniques and application. **Circulation**, v. 88, p. 264-81, 1993.
- MUELLER, R.L.; SCHEIDT, S. History of drugs for thrombotic disease: discovery, development, and directions for the future. **Circulation**, v. 89, p. 432-49, 1994.
- MURRAY, A.; MCLAUGHLIN, N.B.; BOURKE, J.P.; DOIG, J.C.; FURNISS, S.S.; CAMPBELL, R.W.F. Errors in manual measurement of QT intervals. **Br. Heart J.**, v. 71, p. 386-90, 1994.
- MYATA, M.; ABE, S.; ARIMA, S.; NOMOTO, K.; KAWATAKI, M.; UENO, M.; YAMASHITA, T.; HAMASAKI, S.; TODA, H.; TAHARA, M.; ATSUCHI, Y. NAKAO, S.; TANAKA, H. Rapid diagnosis of coronary reperfusion by measurement of myoglobin level every 15 min in acute myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 23, p. 1009-15, 1994.

- 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 NETO, C.; 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.
- NICOLAU, J.C. Uso de drogas trombolíticas no Brasil: 1982-1988. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 53, p. 81-83, 1989.
- NICOLAU, J.C.; LORGA, A.M.; GARZON, S.A.C.; JACOB, J.L.B.; MACHADO, N.C.P.; BELLINI, A.J.; GRECO, O.T.; MARQUES, L.A.F.; BRAILE, D.M. Clinical and laboratory signs of reperfusion: are they reliable? **Int. J. Cardiol.**, v. 25, p. 313-20, 1989.
- NICOLAU, J.C. **Estreptoquinase no infarto agudo do miocárdio: avaliação dos fatores determinantes da sobrevida a curto e longo prazos.** Campinas, 1992. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas.
- NICOLAU, J.C.; PINTO, M.A.F.V.; NOGUEIRA, P.R.; LORGA, A.M.; JACOB, J.L.B.; GARZON, S.A.C. Preditores da sobrevida intra-hospitalar em pacientes infartados submetidos à terapêutica fibrinolítica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 61, p. 143-48, 1993.
- OHMAN, E.M.; CALIFF, R.M.; TOPOL, E.J.; CANDELA, R.; ABBOTTSMITH, C.; ELLIS, S.; SIGMON, K.N.; KEREIAKES, D.; GEORGE, B.; STACK, R. and the TAMI Study Group. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 82, p. 781-91, 1990.
- OHMAN, E.M.; WAGNER, S.G. Monitoring peak serum-myoglobin for non invasive prediction of coronary reperfusion in patients. **Circulation**, v. 84, p. II-116, 1991.
- OHMAN, E.M.; CHRISTENSON, R.H.; CALIFF, R.M.; GEORGE, B.S.; SAMAHA, J.K.; KEREIAKES, D.J.; WORLEY, S.J.; WALL, T.C.; BERRIOS, E.; SIGMON, K.N.; LEE, K.; TOPOL, E.J. and the TAMI 7 Study Group. Noninvasive detection of reperfusion after thrombolysis based on serum creatine kinase MB changes and clinical variables. **Am. Heart J.**, v. 126, p. 819-26, 1993.
- O'ROURKE, M.; BARON, D.; KEOYH, A.; KELLY, G.; NELSON, C.; BARNES, J.; RAFTOS, K.; GHAMAM, K.; HILLMAN, H.; NEWMAN, J. 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. 1311-15, 1988.
- PASHOS, C.L.; NORMAND, S.T.; GARFINKLE, J.B.; NEWHOUSE, J.P.; EPSTEIN, A.M.; McNEIL, B.J. Trends in the use of drug therapies in patients with acute myocardial infarction: 1988 to 1992. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 23, p. 1023-30, 1994.
- PASTORE, C.A.; MOFFA, P.J. Aspectos técnicos e aplicações clínicas do mapeamento eletrocardiográfico computadorizado de superfície (body surface mapping). **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 58, p. 391-97, 1992.
- PELLIKKA, P.A.; RUGER, V.L.; OH, J.K. Stress echocardiography. Part II. Dobutamine stress echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. **Mayo Clin. Proc.**, v. 70, p. 16-27, 1995.
- PEREIRA, M.A.; ALBUQUERQUE, A.; AZEVEDO, J.G.; TORRES, S.; GOMES, L.; CAMPOS, M.; PIMENTA, A. Critérios indirectos de reperfusão e permeabilidade coronária em doentes com enfarte agudo do miocárdio submetidos a terapêutica trombolítica. **Rev. Port. Cardiol.**, v. 10, p. 229-34, 1991.
- PÉREZ-VILLA, F.; GARCÍA-DORADO, D. Detección de reperfusión en pacientes con infarto agudo de miocardio. **Rev. Esp. Cardiol.**, v. 45, supl. 2, p. 72-83, 1992.
- PFEFFER, M.A.; MOYÉ, L.A.; BRAUNWALD, E.; BASTA, L.; BROWN, E.J.; CUDDY, T.E.; DAGENAIS, G.R.; FLAKER, G.C.; GELTMAN, E.M.; GERSH, B.J.; GOLDMAN, S.; LAMAS, G.A.; PACKER, M.; ROULEAU, J.L.; RUTHERFORD, J.D.; STEINGART, R.M.; WERTHEIMER, J.H.; SAVE INVESTIGATORS. Selection bias in the use of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. **JAMA**, v. 266, p. 528-32, 1991.
- PIEGAS, L.S. O dilema do cardiologista brasileiro: mudar de trombolítico? **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 63, p. 55-56, 1994.
- PIEPBERGER, H.V.; ARZBAECHER BERSON, A.S. American Heart Association Committee on Electrocardiography: recommendations for standardization of leads and of specifications for instruments in electrocardiography and vectorcardiography. **Circulation**, v. 52, p. 11-19, 1975.
- POLIT, D.F.; HUNGLEL, B. Fiabilidad, validez y otros criterios para evaluar los instrumentos de medición. In: POLIT, D.F.; HUNGLEL, B. **Investigacion en**

ciencias de la salud. Cidade do México : Nueva Editorial, 1985. p. 354-80.

PRADO, M.L. **Mortalidade por doenças do aparelho circulatório no estado de Santa Catarina.** Florianópolis, 1989. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina.

PULEO, P.P.; PERRYMAN, B.. Noninvasive detection of reperfusion in acute myocardial infarction based on plasma activity of creatine kinase MB subforms. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 17, p. 1047-52, 1991.

RAMOND, L. Enfarto do myocardio. In: RAMOND, L. **Licções de clinica medica.** Rio de Janeiro : Editora Guanabara, 1937. p. 142-66.

RAPT - The RAPT investigators - Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane A2 synthase inhibitor and thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. The ridogrel versus aspirin patency trial (RAPT). **Circulation**, v. 89, p. 588-95, 1994.

RAUTAHARJU, P.M.; CALHOUN, H.P.; CHAITMAN, B.R. NOVACODE serial ecg classification system for clinical trials and epidemiologic studies. **J. Electrocardiol.**, v. 24, p. 179-87, 1992.

RAWLES, J. Behalf of the GREAT Group. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian region early anistreplase trial (GREAT). **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 23, p. 1-5, 1994.

REAGAN, K.; BOXT, L.M.; KATZ, J. Introduction to coronary arteriography. In: LINK, K.M.; LESKO, N.M. Cardiac imaging. **Radiol. Clinics N. Am.**, v. 32, p. 419-33, 1994.

REMPPIIS, A.; SCHEFFOLD, T.; KARRER, O.; ZEHELEIN, J.; HAMM, C.; GRÜNING, E.; BODE, C.; KÜBLER, W.; KATUS, H.A. Assessment of reperfusion of the infarct zone after acute myocardial infarction by serial cardiac troponin T measurements in serum. **Br. Heart J.**, v. 71, p. 242-48, 1994.

RENTROP, P.; BLANKE, H.; KARSCH, K.R.; KAISER, H.; KÖSTERING, H.; LEITZ, K. Selective intracoronary thrombolysis of fibrinolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. **Circulation**, v. 63, p. 307-17, 1981.

RIBEIRO, E; SILVA, L.A.; PETRIZZO, A.; TOROSSIAN, S.P.; OLIVEIRA, J.L.; BUFFOLLO, E.; DUPRAT FO., R. Trombólise com APSAC

- endovenoso em pacientes com infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 57, p. 5-8, 1991.
- RICHARDSON, S.G.; MORTON, P.; MURTAGH, J.G.; SCOTT, M.E.; O'KEEFFE, D.B. Relation of coronary arterial patency and left ventricular function to electrocardiographic changes after streptokinase treatment during acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 61, p. 961-65, 1988.
- RIESSEN, R.; ISNER, J.M. Prospects for site-specific delivery of pharmacologic and molecular therapies. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 23, p. 1234-44, 1994.
- ROBERTS, R. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "new diagnostic mind-set". **Circulation**, v. 89, p. 872-81, 1994.
- ROBERTS, R.; MORRIS, D.; PRATT, C.M.; ALEXANDER, R.W. Pathophysiology, recognition and treatment of acute myocardial infarction and its complications. In: SCHLANT, R.; ALEXANDER, R.W. **Hurst's the heart: arteries and veins**. New York : Mc Graw-Hill, INC, 1994. p. 1124-8.
- ROELANDT, J.R.T.C. New echocardiographic techniques. **Rev. Port. Cardiol.**, v. 13, p. 567-78, 1994.
- ROGERS, W.J.; DEAN, L.S.; MOOERE, P.B.; WOOL, K.J.; BURGARD, S.L.; BRADLEY, E.L. Comparison of primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 74, p. 111-18, 1994.
- RUKAVINA, M.G.; REDDY, P.C. The electrocardiogram in the diagnosis of acute myocardial infarction. **J. Lous. St. Med. S.**, v. 144, p. 215-21, 1992.
- SAEED, M.; WENDLAND, M.F.; TAKEHARA, Y.; MASUI, T.; HIGGINS, C.B. Reperfusion and irreversible myocardial injury: identification with nonionic MR imaging contrast medium. **Radiology**, v. 182, p. 675-83, 1992.
- SAETRE, H.A.; STARTT/SELVESTER, R.H.; SOLOMON, J.C.; BARON, K.A.; AHMAD, J.; ELLESTAD, M.E. 16-lead ecg changes with coronary angioplasty: localization of ST-T changes with ballon occlusion of five arterial perfusion beds. **J. Electrocardiol.**, v. 24, p. 153-62, 1992.
- SARAN, R.K.; BEEN, M.; FURNISS, S.S.; HAWKINS, T.; REID, D.S. Reduction in ST segment elevation after thrombolysis predicts either coronary reperfusion or preservation of left ventricular function. **Br. Heart J.**, v. 64, p. 113-17, 1990.

- SCHRÖEDER, R.; BIAMINO, G.; VONLEITNER, 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.
- SCHNEIDER, J.C.; HEINISCH, R.H.; BARRETO, A.L.W.; MARTINS F., L.; SIMÃO, A.F. Estreptoquinase intravenosa no infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 53, supl. 1, p. 108, 1989. (Resumo).
- SCHWEIGER, M.J.; MCMAHON, R.P.; TERRIN, M.L.; RUOCCO, N.A.; PORWAY, M.N.; WISEMAN, A.H.; KNATTERUD, G.L.; BRAUNWALD, E. Comparison of patients with < 60% to \geq 60% diameter narrowing of the myocardial infarct-related artery after thrombolysis. **Am. J. Cardiol.**, v. 74, p. 105-10, 1994.
- SMITH, B.; KENNEDY, J.W. Thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. **Ann. Intern. Med.**, v. 106, p. 414-20, 1987.
- SOBEL, B.E. The structure of cardiological revolutions. **Circulation**, v. 87, p. 2047-54, 1993.
- SOX, H.C. Probability theory in the use of diagnostic test: an introduction to critical study of the literature. **Ann. Intern. Med.**, v. 104, p. 60-66, 1986.
- SPIEGEL, M.R. **Estatística**. Rio de Janeiro : Editora McGraw-Hill do Brasil Ltda, 1971. p. 331-61.
- STADIUS, M.L. Angiographic monitoring of reperfusion therapy for acute myocardial infarction: TIMI grade 3 perfusion is the goal. **Circulation**, v. 87, p. 2055-57, 1993.
- STEVENSON, R; RANJADAYALAN, K.; WILKINSON, P.; ROBERTS, R.; TIMMIS, A.D. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. **Br. Med. J.**, v. 307, p. 349-53, 1993.
- TAYLOR, G.J.; MIKELL, F.L.; MOSES, H.W.; DOVE, J.T.; BATCHILDER, J.E.; THRULL, A; HANSEN, S.; WELLONS JR., H.A.; SCHNEIDER, J.A. Intravenous versus intracoronary streptokinase therapy for acute myocardial infarction in community hospitals. **Am. J. Cardiol.**, v. 54, p. 256-60, 1984.
- THOMPSON, B.H.; STANFORD, W. Evaluation of cardiac function with ultrafast computed tomography. In: LINK, K.M.; LESKO, N.M. Cardiac imaging. **Radiol. Clinics N. Am.**, vo. 32, n. 3, p. 537-51, 1994.
- THOMPSON, M.L.; ZUCCHINI, W. On the statistical analysis of ROC curves.

- Stat. Med.**, v. 8, p. 1277-90, 1989.
- TIMI - The TIMI Study Group - The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. **N. Engl. J. Med.**, v. 312, p. 932-36, 1985.
- TIMMIS, G.C. Efeitos eletrocardiográficos da reperfusão. In: BAROLD, S.S. **Eletrocardiografia de 12 derivações**. Rio de Janeiro : Interlivros, 1987. p.423-40. Tradução e adaptação de Cardiology Clinics, New York : W.B. Saunders Company, v. 5, n. 3, 1987.
- TIMMIS, A.D.; GRIFFIN, B.; CRICK, J.C.P.; NELSON, D.J.; SOWTON, E. The effects of early coronary patency on the evolution of myocardial infarction: a prospective arteriographic study. **Br. Heart J.**, v. 58, p. 345-51, 1987.
- TOB, T.J.; DELANGEN, C.D.; CRIJNS, H.J.; WIESFELD, A.C.; VANGILST, W.H.; FABER, K.G.; LIE, K.I.; WESSELING, H. Effects of streptokinase during acute myocardial infarction on the signal-averaged electrocardiogram and on the frequency of late arrhythmias. **Am. J. Cardiol.**, v. 72, p. 647-51, 1993.
- TOPOL, E.J.; BUREK, K.; O'NEILL, W.W.; KEWMAN, D.G.; KANDER, N.H.; SHEA, M.J.; SCHORK, A.; KIRSCHT, J.; JUNI, J.E.; PITT, B. A randomized controlled trial of hospital discharge three days after myocardial infarction in the era of reperfusion. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, p. 1083-88, 1988.
- TOPOL, E.J.; HOLMES, D.R.; ROGERS, W.J. Coronary angiography after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **Ann. Intern. Med.**, v. 114, p. 877-85, 1991.
- TRANCHESI, B.; CARAMELLI, B.; GEBARA, O.C. Segmento ST como indicador de recanalização arterial após terapêutica trombolítica no infarto do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 55, p. 233-36, 1990.
- TSUYUKI, R.T.; TEO, K.K.; IKUTA, R.M.; BAY, K.S.; GREENWOOD, P.V.; MONTAGUE, T.J. Mortality risk and patterns of practice in 2,070 patients with acute myocardial infarction, 1987-92: relative importance of age, sex, and medical therapy. **Chest**, v. 105, p. 1687-92, 1994.
- TZIVONI, D; CHENZBRAUN, A. Significado das anormalidades do ST no infarto do miocárdio. In: BAROLD, S.S. **Eletrocardiografia de 12 derivações**. Rio de Janeiro : Interlivros, 1987. p. 415-21. Tradução e adaptação de Cardiology Clinics, New York: W.B. Saunders Company, v. 5, n. 3, 1987.

- VAN DE WERF, F.; LUDBROOK, P.A.; BERGMANN, S.R.; TIEFENBRUNN, A.J.; FOX, K.A.A.; DE GEEST, H.; VERSTRAETE, M.; COLLEN, D.; SOBEL, B.E. Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, v. 310, p. 609-13, 1984.
- VAN DE WERF, F. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Haemostasis*, v. 24, p. 65-68, 1994.
- VON ESSEN, R.; MERX, W.; EFFERT, S. Spontaneous course of ST-segment elevation in acute anterior myocardial infarction. *Circulation*, v. 59, p. 105-12, 1979.
- VON ESSEN, R.; SCHMIDT, W.; UEBIS, R.; EDELMANN, B.; EFFERT, S.; SILNY, J.; RAU, G. Myocardial infarction and thrombolysis: electrocardiographic short term and long term results using precordial mapping. *Br. Heart J.*, v. 54, p. 6-10, 1985.
- WATSON Jr., N.E.; COWAN, R.J.; BALL, J.D. Conventional radionuclide cardiac imaging. In: LINK, K.M.; LESKO, N.M. Cardiac imaging. *Radiol. Clinics N. Am.*, v. 32, p. 477-500, 1994.
- WESTON, C.F.M.; PENNY, W.J.; JULIAN, D.G. Guidelines for the early management of patients with myocardial infarction. *Br. Med. J.*, v. 308, p. 767-71, 1994.
- WHITE, H.D.; NORRIS, R.M.; BROWN, M.A.; TAKAYAMA, M.; MASLOWSKI, A. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, v. 317, p. 850-55, 1987.
- WHITE, H.D.; RIVERS, J.T.; MASLOWSKI, A.H.; ORMISTON, J.A.; TAKAYAMA, M.; HART, H.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.
- WHITE, H.D.; CROSS, D.B.; WILLIAMS, B.F.; NORRIS, R.M. Safety and efficacy of repeat thrombolytic treatment after acute myocardial infarction. *Br. Heart J.*, v. 64, p. 177-81, 1990.
- YAMASHITA, T.; SATOSHI, A.; ARIMA, S.; NOMOTO, K.; MYATA, M.; MARUYAMA, I. Myocardial infarct size can be estimated from serial plasma myoglobin measurements within 4 hours of reperfusion. *Circulation*, v. 87, p.

1840-49, 1993.

- YUSUF, S.; COLLINS, R.; PETO, R.; FURBERG, C.; STAMPFER, M.J.; GOLHABEN, 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.
- YUSUF, S.; PHIL, D.; SLEIGHT, P.; HELD, P.; MCMAHON, S. Clinical treatment of acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 82, p. II-117-34, 1990.
- ZABEL, M.; HOHNLOSER, S.H.; KÖSTER, W.; PRINZ, M.; KASPER, W.; JUST, H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. **Circulation**, v. 87, p. 1542-50, 1993.
- ZAGO, A.J.; BERSANO, E.P.; BRENDLER, J. Estratégias de reperfusão no infarto evolutivo. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 55, p. 328-29, 1990.
- ZAMAN, A.G.; MORRIS, J.L.; SMYLLIE, J.H.; COWAN, J.C. Late potentials and ventricular enlargement after myocardial infarction: a new role for high-resolution electrocardiography? **Circulation**, v. 88, p. 905-14, 1993.
- ZARET, B.L.; WACKERS, F.J. Nuclear cardiology (first of two parts). **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 775-83, 1993a.
- ZARET, B.L.; WACKERS, F.J. Nuclear cardiology (second of two parts). **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 855-63, 1993b.
- ZEHENDER, M.; UTZOLINO, S.; FURTWÄNGLER, A.; KASPER, W.; MEINERTZ, T.; JUST, H. Time course and interrelation of reperfusion-induced ST changes and ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 68, p. 1138-42, 1991.
- ZIJLSTRA, F.; JAN DE BOER, M.; HOORNTJE, J.C.A.; REIFFERS, S.; REIBER, J.H.C.; SURYAPRAMATA, H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, vol. 328, p. 680-84, 1993.
- ZIR, L.M.; MILLER, S.W.; DINSMORE, R.E.; GILBERT, J.P.; HARTHORNE, J.W. Interobserver variability in coronary angiography. **Circulation**, v. 53, p. 627-32, 1976.

Bibliografia de acordo com :

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Biblioteca Central. Normas para
apresentação de trabalhos. Curitiba: Editora UFPR, 1994.**



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.040-900 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL. (0482) - 34.1000 - TELEX: 0482 240

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

CANDIDATO: ROBERTO HENRIQUE HEINISCH

A partir das nove horas do dia quatro de agosto de mil novecentos e noventa e cinco, no Anfiteatro do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Antônio Silveira Sbissa, José Carlos Nicolau, Luiz Carlos São Thiago, Jamil Mattar Valente e Yara Santos Medeiros como suplente, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pelo Dr. ROBERTO HENRIQUE HEINISCH, intitulada "CRITÉRIOS ELETROCARDIOGRÁFICOS DE REPERFUSÃO CORONARIANA EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO TRATADOS COM TROMBOLÍTICO". Após explanação feita pelo candidato, o mesmo foi argüido pela Comissão Examinadora, sendo *aprovado* com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 005/CEPE/94 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna.

NOME:	ASSINATURA:	CONCEITO
Prof. Antônio Silveira Sbissa		A
Prof. José Carlos Nicolau		A
Prof. Luiz Carlos São Thiago		A
Prof. Jamil Mattar Valente		A
CONCEITO FINAL:	A	

Florianópolis, 4 de agosto de 1995.

Prof. Antônio Silveira Sbissa
Presidente da Comissão Examinadora



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.040-900 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL. (0482) - 34.1000 - TELEX: 0482 240

DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

No dia quatro de agosto de mil novecentos e noventa e cinco, às nove horas, no Anfiteatro do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, o aluno do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Medicina Interna - **ROBERTO HENRIQUE HEINISCH**, submeteu-se à defesa de sua Dissertação de Mestrado intitulada "**CRITÉRIOS ELETROCARDIOGRÁFICOS DE REPERFUSÃO CORONARIANA EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO TRATADOS COM TROMBOLÍTICO**", ocasião em que foram emitidos os seguintes conceitos pela Banca Examinadora:

NOME		CONCEITO
Prof. Antônio Silveira Sbissa		<u>A</u>
Prof. José Carlos Nicolau		<u>A</u>
Prof. Luiz Carlos São Thiago		<u>A</u>
Prof. Jamil Mattar Valente		<u>A</u>
CONCEITO FINAL:		<u>A</u>

Florianópolis, 4 de agosto de 1995.

Prof. Antônio Silveira Sbissa
Presidente da Comissão Examinadora