

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JULLY ADRIAN DA SILVA
MARIA JOANA FERREIRA DA SILVA

**Enzimas trombolíticas de diferentes origens: uma revisão comparativa
sobre eficácia e aplicações terapêuticas**

RECIFE/2025

JULLY ADRIAN DA SILVA
MARIA JOANA FERREIRA DA SILVA

**Enzimas trombolíticas de diferentes origens: uma revisão comparativa
sobre eficácia e aplicações terapêuticas**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC II do
Curso de Bacharelado em Farmácia do
Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos
para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Wesley Felix
de Oliveira.

RECIFE
2025

**JULLY ADRIAN DA SILVA
MARIA JOANA FERREIRA DA SILVA**

**ENZIMAS TROMBOLÍTICAS DE DIFERENTES ORIGENS: UMA
REVISÃO COMPARATIVA SOBRE EFICÁCIA E APLICAÇÕES
TERAPÊUTICAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientadora- Prof^a. Dra.

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

Dedicamos este trabalho às nossas famílias por nos apoiarem durante todo o curso, acreditando que chegaríamos até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, pela força e pela sabedoria que nos sustentaram ao longo desta caminhada, permitindo superar desafios e concluir esta etapa.

Aos nossos pais e demais familiares, cuja presença constante se fez em pequenos gestos e grandes atitudes.

Ao nosso orientador, pela escuta atenta, pelas orientações precisas e pelo incentivo permanente, conduzindo este trabalho com firmeza e sensibilidade.

Aos professores do Curso de Farmácia da UNIBRA, pelo compromisso com o ensino e pela contribuição decisiva à nossa formação acadêmica e profissional, em cada aula, debate e desafio proposto.

Aos colegas de graduação, pela parceria, troca de conhecimentos, amizade e companheirismo nas dificuldades e conquistas compartilhadas.

A todos que, de forma direta ou indireta, ofereceram uma palavra amiga, um gesto solidário ou auxílio oportuno, registramos nossa sincera gratidão.

“Em Deus nós confiamos; todos os outros devem trazer dados”.

W. Edwards Deming

RESUMO

As enzimas trombolíticas constituem eixo terapêutico crítico na reperfusão de eventos trombóticos agudos, atuando majoritariamente pela ativação do plasminogênio e lise da fibrina. Este trabalho teve como objetivo comparar a eficácia, a segurança e as aplicações clínicas de trombolíticos de diferentes origens em distintos cenários assistenciais. Para isso, realizou-se revisão integrativa da literatura nas bases *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *US National Library of Medicine* (PubMed), contemplando publicações entre 2020 e 2025, em português, inglês e espanhol. Nos cenários agudos de infarto com supra, as comparações indicam desempenho global semelhante entre agentes clássicos e recombinantes, com vantagem operacional para moléculas administradas em bolus e sinais de melhor resolução elétrica com recombinantes mais recentes (desfechos intermediários). No acidente vascular cerebral isquêmico, ensaios apontam para equivalência clínica entre tenecteplase e alteplase em funcionalidade, com possível reperfusão mais rápida quando se usa dose única; a reteplase surge como alternativa logística em avaliação. Em usos não tradicionais, como fibrinólise intrapleural, a alteplase acelera o clareamento radiológico quando iniciada mais precocemente, exigindo atenção ao controle de sangramento, enquanto a uroquinase preserva utilidade onde se priorizam previsibilidade e custo. Achados mecanísticos *in vitro* sugerem maior desempenho de recombinantes mais fibrinoespecíficos em trombos volumosos/organizados. Conclui-se que, em quadros agudos, agentes tPA recombinantes apresentam eficácia e segurança comparáveis, e a escolha deve integrar logística, tempo de apresentação e risco hemorrágico; a estreptoquinase permanece opção em contextos de custo/experiência, a alteplase é útil na fibrinólise intrapleural com vigilância hemostática.

Palavras-chave: Enzimas, Trombólise, Fibrinolíticos, Alteplase, Estreptoquinase.

Thrombolytic Enzymes from Different Sources: A Comparative Review on Efficacy and Therapeutic Applications

ABSTRACT

Thrombolytic enzymes are a critical therapeutic axis in the reperfusion of acute thrombotic events, acting primarily through plasminogen activation and fibrin lysis. This study aimed to compare the efficacy, safety, and clinical applications of thrombolytic agents of different origins in different care settings. To this end, an integrative literature review was conducted in the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and US National Library of Medicine (PubMed) databases, including publications published between 2020 and 2025, in Portuguese, English, and Spanish. In acute myocardial infarction (MI) scenarios, comparisons indicate similar overall performance between classical and recombinant agents, with an operational advantage for molecules administered in bolus and better electrical resolution signals with newer recombinants (intermediate outcomes). In ischemic stroke, trials indicate clinical equivalence between tenecteplase and alteplase in functionality, with possible faster reperfusion when used with a single dose; reteplase emerges as a logistical alternative under evaluation. In non-traditional uses, such as intrapleural fibrinolysis, alteplase accelerates radiological clearance when initiated earlier, requiring attention to bleeding control, while urokinase maintains its usefulness where predictability and cost are prioritized. In vitro mechanistic findings suggest greater performance of more recombinants. fibrinolytics in large/organized thrombi. It is concluded that, in acute settings, recombinant tPA agents have comparable efficacy and safety, and the choice should consider logistics, time to onset, and bleeding risk. Streptokinase remains an option in cost/experience contexts, while alteplase is useful in intrapleural fibrinolysis with hemostatic surveillance.

Keywords: Enzymes, Thrombolysis, Fibrinolytics, Alteplase, Streptokinase.

SUMÁRIO

1 Introdução	09
2 Materiais e métodos	10
3 Resultados e discussão.....	11
4 Conclusão	16
5 Referências	17

1. Introdução

As doenças cardiovasculares e cerebrovasculares permanecem entre as principais causas de morte e incapacidade no mundo, e a trombose, arterial ou venosa, representa o denominador patofisiológico comum em síndromes como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e tromboembolismo pulmonar (TEP)¹⁻². A interrupção aguda do fluxo sanguíneo por trombos ricos em fibrina impõe dano tecidual rápido e progressivo, de modo que intervenções de reperfusão oportunas são determinantes de prognóstico. Nesse contexto, os agentes trombolíticos constituem um importante eixo terapêutico ao catalisarem a geração de plasmina e promoverem lise de fibrina³.

A hemostasia normal resulta do equilíbrio dinâmico entre formação de coágulo (coagulação) e sua remoção controlada (fibrinólise). Quando esse balanço se desloca para a deposição excessiva de fibrina, surgem trombos oclusivos capazes de comprometer a perfusão de territórios miocárdicos, cerebrais ou pulmonares. A trombólise farmacológica acelera a via fibrinolítica endógena, encurtando o tempo até a recanalização e, potencialmente, limitando necrose e sequelas⁴.

Do ponto de vista conceitual, distingue-se fibrinólise (degradação da malha de fibrina) de trombólise (dissolução do trombo como um todo). Ambas podem ser obtidas pela ativação do plasminogênio em plasmina por proteases endógenas (como o ativador tecidual do plasminogênio) ou exógenas (fármacos trombolíticos). A efetividade clínica depende não apenas do poder enzimático, mas também da fibrinosspecificidade, do tempo de início do tratamento e do perfil hemorrágico do paciente⁵.

Historicamente, três famílias de agentes dominaram a prática clínica: ativadores do plasminogênio de origem humana/recombinante (tPA/rt-PA e análogos), ativadores de origem urinária como a (uroquinase/prouroquinase) e proteínas bacterianas (estreptoquinase)⁶. Embora compartilhem o objetivo de gerar plasmina na superfície do coágulo, diferem em farmacodinâmica, imunogenicidade, meia-vida e logística de administração, fatores que modulam eficácia e segurança em cenários diversos⁷.

O rt-PA (alteplase) foi o primeiro fibrinosspecífico amplamente adotado e em acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, sua utilização em janelas terapêuticas e protocolos de imagem bem definidos associa-se a maiores taxas de recanalização e melhores desfechos funcionais, desde que observados critérios rigorosos para reduzir hemorragia intracraniana. Em Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST (IAMCSST), o rt-PA também demonstrou vantagens relevantes quando a angioplastia primária não é factível no tempo recomendado⁸.

A partir do rt-PA, desenvolveram-se variantes com propriedades otimizadas, destacando-se a Tenecteplase (TNK-tPA) que exibe maior resistência ao inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), maior fibrinosspecificidade e meia-vida prolongada, permitindo administração em dose única em bolus. Em IAMCSST, essa praticidade, aliada à eficácia, favorece estratégias farmacoinvasivas; em AVC, evidências contemporâneas apontam desempenho ao menos não inferior ao rt-PA em subgrupos e fluxos assistenciais selecionados³⁻⁴.

Reteplase (rPA), com menor fibrinosspecificidade que o rt-PA mas meia-vida ampliada, viabiliza esquemas em bolus seriados e permanece alternativa em contextos onde a simplicidade operacional é determinante^{7,9}. A escolha entre alteplase, tenecteplase e reteplase deve considerar janela temporal, risco hemorrágico individual, disponibilidade de reperfusão mecânica (trombectomia/angioplastia) e capacidade institucional de monitoramento¹⁰.

Os ativadores do plasminogênio de origem urinária, como uroquinase (uPA) e prouroquinase, têm papel consolidado na trombólise sistêmica e, sobretudo, na trombólise dirigida por cateter (CDT). Em TEP de risco intermediário-alto, trombose de enxertos e de cateteres, regimes de baixa dose local combinados a técnicas endovasculares permitem recanalização com menor sangramento sistêmico quando comparados à trombólise plena intravenosa⁶⁻⁷.

Nessa mesma família terapêutica de ativadores do plasminogênio incluem-se os fibrinolíticos bacterianos, caso da estreptoquinase, um ativador indireto que se liga ao plasminogênio e forma um complexo enzimaticamente ativo capaz de converter mais plasminogênio em plasmina, porém com baixa fibrinosspecificidade. Por seu custo inferior e ampla disponibilidade, mantém atratividade em cenários com restrição de recursos¹¹; entretanto, sua imunogenicidade, com neutralização por anticorpos após infecções estreptocócicas ou exposições prévias, pode reduzir a eficácia e aumentar reações adversas, além de, em determinados desfechos, apresentar recanalização menos robusta que análogos do tPA¹²⁻¹³.

Para além dos fármacos clássicos, cresce o interesse por enzimas fibrinolíticas de origem microbiana, animal e vegetal (nattocinase, lumbroquinase, desmotiplase)⁷⁻⁸. Seu apelo reside em possíveis vantagens frente aos trombolíticos convencionais, como maior escalabilidade e menor custo de produção, potencial de maior especificidade por fibrina reduzindo sangramento sistêmico, meias-vidas mais favoráveis, oportunidades de

engenharia de proteínas para ajuste fino de atividade/inibição e, em alguns casos, vias alternativas de administração, inclusive oral, e maior estabilidade¹²⁻¹³. Embora apresentem atividade *in vitro* e, em contextos seletos, sinais clínicos iniciais em condições crônicas, ainda faltam evidências para seu emprego em síndromes trombóticas agudas, nas quais rapidez, previsibilidade farmacológica e controle do risco hemorrágico são determinantes³.

Nesse horizonte de inovação, a via de entrega desponta como modulador central do balanço benefício-risco: estratégias dirigidas por cateter permitem reduzir a dose total de trombolítico e, potencialmente, a taxa de sangramentos maiores, ao custo de infraestrutura e expertise especializadas. Em paralelo, abordagens adjuvantes, como ultrassom endovascular e microbolhas para facilitar a penetração do fármaco no trombo, configuram fronteiras tecnológicas com resultados promissores, ainda que heterogêneos, reforçando a necessidade de padronização de protocolos e desfechos¹⁴.

No núcleo da segurança permanece o sangramento, ou seja, o benefício da reperfusão deve superar o risco de hemorragia intracraniana e de outros eventos maiores. Por isso, programas de trombólise de qualidade combinam estratificação clínica e por imagem, seleção rigorosa de candidatos, ajuste de dose em regimes de menor intensidade quando cabível e vigilância pós-tratamento estruturada¹⁵.

A temporalidade do cuidado também é decisiva, pois quanto menor o intervalo entre o início dos sintomas e a infusão do trombolítico, maior a probabilidade de recanalização útil e menor a extensão de necrose. Assim, sistemas organizados como metas de porta-agulha no AVC, porta-agulha/porta-balão no IAM e vias rápidas para TEP, potencializam o desempenho de agentes com farmacologia já conhecida, traduzindo evidência em resultados assistenciais consistentes^{3,16}.

Vale salientar que a interface multiprofissional é fundamental, o que requer que farmacêuticos clínicos, neurologistas, cardiologistas, intensivistas, radiologistas intervencionistas e equipes de enfermagem atuem de modo coordenado na seleção de casos, na verificação de contraindicações, no preparo e na administração segura dos agentes, além de conduzirem a farmacovigilância e a melhoria contínua de processos¹⁷.

Portanto, diante da heterogeneidade de mecanismos, perfis de eficácia, riscos hemorrágicos e rotas de administração entre trombolíticos de diferentes origens, além do surgimento de enzimas emergentes e de técnicas dirigidas por cateter, carece-se de uma síntese comparativa atualizada que integre desempenho clínico, segurança, logística e aplicabilidade por cenário (AVC, IAM, TEP e tromboes relacionadas a dispositivos). Assim, esta revisão tem por objetivo realizar uma revisão de literatura comparando a eficácia, a segurança e as aplicações clínicas de enzimas trombolíticas de em diferentes patologias.

2. Material e Métodos

Realizou-se revisão integrativa da literatura, conforme as recomendações do PRISMA para relato de revisões (sem metanálise). A questão norteadora consistiu de: “Em adultos com síndromes trombóticas agudas (AVC isquêmico, IAMCSST, TEP e tromboes relacionadas a dispositivos), como se comparam a eficácia, a segurança e as aplicações clínicas de enzimas trombolíticas de diferentes origens (humanas/recombinantes, urinárias, bacterianas e emergentes de origem microbiana/animal/vegetal), considerando vias de administração sistêmica e dirigida por cateter?”.

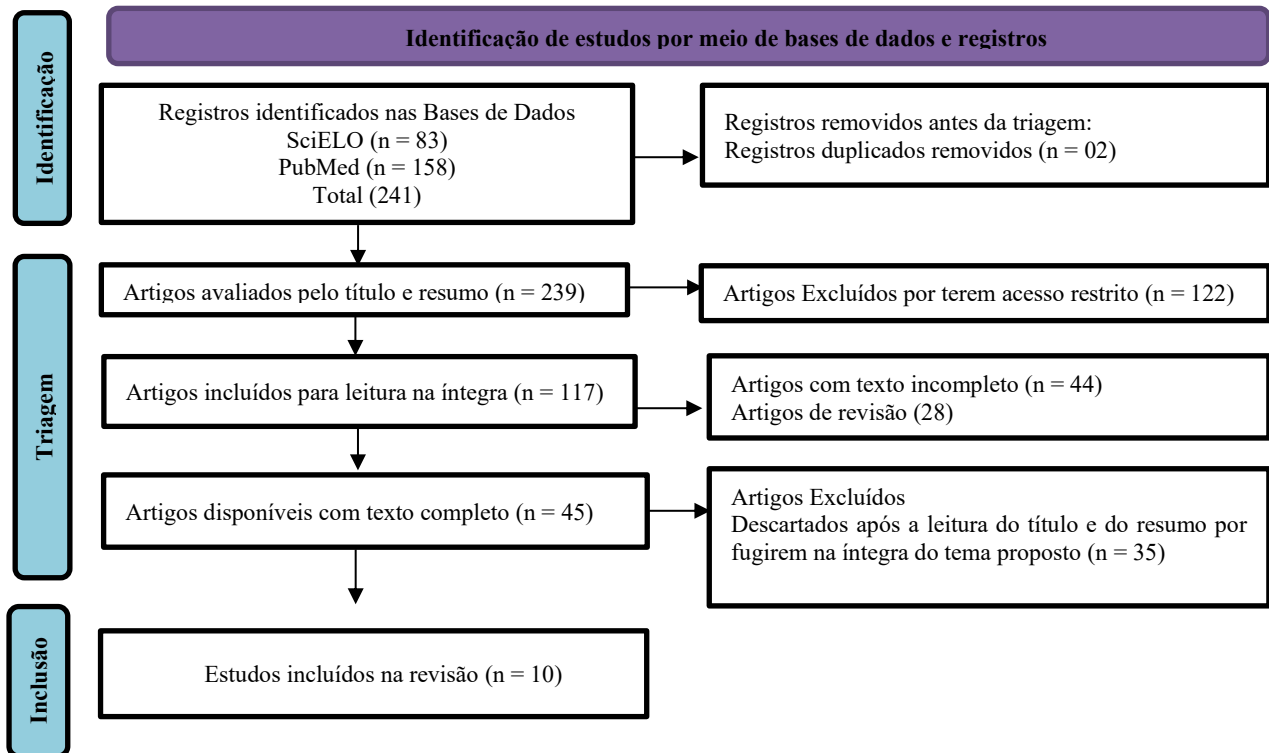
Foram analisados artigos publicados nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO e *US National Library of Medicine* (PubMed) entre os anos 2020 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol. Para a busca dos artigos foram adotados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Trombólise”, “Fibrinolíticos”, “Alteplase”, “Estreptoquinase” e “Uroquinase” e seus respectivos termos em inglês.

Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2025, em português, inglês ou espanhol, com texto completo disponível nas bases citadas; estudos que abordassem trombólise enzimática em adultos (≥ 18 anos) com síndromes trombóticas agudas como AVC isquêmico elegível à trombólise, IAMCSST, tromboembolismo pulmonar de risco intermediário-alto/alto, tromboes relacionadas a dispositivos/enxertos ou oclusão arterial periférica passível de trombólise; pesquisas envolvendo uso clínico sistêmico e/ou dirigido por cateter (CDT) de enzimas trombolíticas tais como alteplase/rt-PA, tenecteplase, reteplase, uroquinase/prouroquinase, estreptoquinase; inclusão de enzimas fibrinolíticas emergentes de origem microbiana/animal/vegetal como a nattocinase, lumbroquinase, e desmoteplase, quando apresentarem dados clínicos ou pré-clínicos diretamente aplicáveis à trombólise; ensaios clínicos randomizados, coortes, séries comparativas, estudos pré-clínicos *in vivo/in vitro* aceitos apenas para enzimas emergentes, se avaliarem atividade fibrinolítica, farmacodinâmica e parâmetros de segurança relevantes.

Excluíram-se estudos cujo foco não fosse trombólise enzimática (apenas anticoagulantes/antiplaquetários, tromboectomia/ Intervenção Coronária Percutânea sem braço trombolítico),

populações exclusivamente pediátricas ou gestantes sem análise separada de adultos, relatos de caso isolados e séries muito pequenas sem desfechos clinicamente relevantes, publicações não originais (editoriais, cartas, comentários, resumos de congresso, capítulos de livros, dissertações/teses não publicadas em periódicos indexados), trabalhos fora do período/idiomas definidos, sem acesso ao texto integral, bem como pesquisas alheias ao escopo (por exemplo, centradas em nanocarreadores ou outras tecnologias não relacionadas a enzimas trombolíticas). O fluxo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos será apresentado em Diagrama PRISMA (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de coleta de dados
Figure 1 – Data collection flowchart



Fonte: Autores, 2025.
Source: Authors, 2025

3. Resultados e Discussão

A busca nas bases SciELO e PubMed identificou 241 artigos; 10 atenderam aos critérios e foram incluídos, contemplando desde agentes clássicos (alteplase, uroquinase, estreptoquinase) até enzimas emergentes de origem microbiana. Os resultados estão organizados na Tabela 1 conforme autor e ano, título, objetivo e conclusão do estudo.

Tabela 1 – Artigos selecionados para análise .
Table 1 – Articles selected for analysis.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Conclusão
Koh et al., (2022) ¹⁸	The outcomes of reperfusion therapy with streptokinase versus tenecteplase in ST-elevation myocardial infarction (STEMI): a propensity-matched retrospective analysis in an Asian population.	Comparar eficácia e segurança de estreptoquinase vs. tenecteplase na reperfusão do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST	Os autores concluíram que estreptoquinase e tenecteplase apresentaram eficácia e segurança semelhantes na reperfusão do IAMCSST em população asiática, sem diferença na mortalidade de 30 dias nem em eventos de AVC, hemorragia intracraniana ou

		(IAMCSST) em população asiática.	sangramento maior. Observou-se maior falha de trombólise com tenecteplase, enquanto hipotensão e reações alérgicas foram mais frequentes com estreptoquinase.
Zhao et al., (2024) ¹⁹	Tenecteplase versus alteplase in treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction: A randomized non-inferiority trial	Avaliar a eficácia e a segurança da tenecteplase recombinante humana (rhTNK-tPA) em comparação ao ativador tecidual do plasminogênio recombinante (rt-PA) no contexto do protocolo <i>tPA/Urokinase Comparisons in China</i> (TUCC)	O rhTNK-tPA alcançou recanalização não inferior ao rt-PA e apresentou taxas semelhantes de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos maiores em 30 dias. Assim, configura alternativa terapêutica equivalente em eficácia e segurança para trombólise no IAMCSST no contexto estudado.
Shah et al., (2021) ²⁰	Clinical evaluation of reperfusion in ST elevation myocardial infarction with non-invasive markers following thrombolysis with streptokinase versus tenecteplase	Comparar a reperfusão após trombólise com estreptoquinase <i>versus</i> tenecteplase em IAMCSST	tenecteplase não foi superior à estreptoquinase para alcançar reperfusão, embora tenha mostrado melhor desempenho em >74 anos e em apresentações >2 horas.
Neela et al., (2020) ²¹	Safety and efficacy of streptokinase, tenecteplase, and reteplase in patients diagnosed with ST-elevation myocardial infarction: a comparative study	Comparar a eficácia de estreptoquinase, tenecteplase e reteplase (rPA) por meio da análise do ECG pré e pós-trombólise, além de avaliar alívio da dor e efeitos adversos (sangramento, hipotensão, anafilaxia).	rPA apresentou maior resolução do IAMCSST e perfil de segurança superior em relação aos demais trombolíticos.
Muir et al., (2024) ²²	Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4-5 h of onset (ATTEST-2): a randomised, parallel group, open-label trial	Avaliar se a tenecteplase (0,25 mg/kg) é superior à alteplase (0,9 mg/kg) para trombólise IV no AVC isquêmico agudo até 4,5 h do início	Tenecteplase foi não inferior, mas não superior, à alteplase no mRS 90 dias; perfis de segurança semelhantes. Pela administração mais simples (bolus) e logística em transferências inter-hospitalares, os autores defendem preferência por tenecteplase para trombólise no AVC isquêmico.
Psychogios et al., (2021) ²³	Real-world comparative safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion	Comparar eficácia e segurança da tenecteplase (0,25 mg/kg) <i>versus</i> alteplase (0,9 mg/kg) em AVC isquêmico agudo por grande vaso, em prática clínica real	A tenecteplase mostrou maior melhora neurológica em 24h na análise bruta, porém essa vantagem se atenuou após ajuste; não houve diferenças entre tenecteplase e alteplase em desfechos funcionais de 3 meses, mortalidade ou segurança

Li et al., (2024) ²⁴	Safety and efficacy of reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a phase 2 randomized controlled trial	Determinar a faixa de dose segura de rPA em AVC isquêmico agudo até 4,5 h do início, comparando segurança/eficácia com alteplase	rPA foi bem tolerada e mostrou eficácia semelhante à alteplase no AVC isquêmico dentro de 4,5 h; a dose apropriada e eficácia do rPA ainda requerem validação prospectiva.
Keric et al., (2020) ²⁵	Comparative analysis of fibrinolytic properties of Alteplase, Tenecteplase and Urokinase in an in vitro clot model of intracerebral haemorrhage	Comparar, em modelo de coágulo de hemorragia intracraniana, as propriedades fibrinolíticas de rtPA, tenecteplase e uroquinase (uPA)	TNK e uPA tiveram potencial fibrinolítico comparável ao rtPA em coágulos pequenos e eficaz em coágulos “envelhecidos”; TNK foi mais eficaz em coágulos maiores.
Adhikari et al., (2024) ²⁶	Intrapleural Fibrinolysis with Urokinase versus Alteplase in Complicated Pleural Effusions and Empyema: A Prospective Randomized Controlled Trial	Comparar a eficácia e segurança de uroquinase <i>versus</i> alteplase (rt-PA) como trombólise intrapleural em derrame pleural complicado/empiema	A alteplase obteve maior redução da opacidade pleural com perfil de eventos semelhante ao da uroquinase; iniciar o tratamento mais precocemente associou-se a melhor resposta.
Trerayapiwat et al., (2022) ²⁷	Using real world evidence to generate cost-effectiveness analysis of fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in Thailand	Comparar, sob a ótica da eficácia econômica, tenecteplase e estreptoquinase para reperusão no IAMCSST em países de baixa e média renda	O estudo concluiu que tenecteplase é custo-efetiva <i>versus</i> estreptoquinase, apoiando sua adoção como opção preferencial onde a angioplastia primária é limitada.

Fonte: Autoras, 2025.

Source: Authors, 2025.

Os estudos incluídos abordam três eixos principais de aplicação clínica das enzimas trombolíticas: (I) reperusão miocárdica no infarto com supra do ST, (II) trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico e (III) usos não tradicionais, como a fibrinólise intrapleural e a modulação de risco cardiovascular por enzimas de origem microbiana; em paralelo, um experimento *in vitro* com modelo de coágulo intracerebral aprofunda propriedades fibrinolíticas fundamentais que ajudam a explicar diferenças de desempenho observadas na prática.

No eixo da reperusão miocárdica no IAMCSST, Koh et al.¹⁸ realizaram um estudo retrospectivo com pareamento por escore de propensão, formando dois grupos de 349 pacientes com essa condição (698 no total): estreptoquinase e tenecteplase. A mortalidade em 30 dias foi semelhante (estreptoquinase 11,2% *versus* tenecteplase 13,2%; sem diferença estatística). Eventos neurológicos foram raros em ambos os braços: AVC isquêmico (0,3% *versus* 0,9%) e hemorragia intracraniana (0,9% *versus* 0,3%), também sem diferença. Em segurança global, estreptoquinase apresentou mais hipotensão e reações alérgicas, enquanto tenecteplase mostrou maior taxa de falha de trombólise e, por consequência, mais necessidade de intervenção coronária percutânea (ICP) de resgate¹⁸.

No conjunto, Koh et al.¹⁸ apontam que a eficácia e a segurança foram comparáveis, reforçando que a “superioridade bioquímica” não se traduz necessariamente em benefício clínico superior quando se consideram fatores de contexto (logística, experiência da equipe e organização da rede). Esse achado sustenta que, em IAMCSST, estreptoquinase permanece uma opção válida em sistemas com alta familiaridade e fluxos ágeis, enquanto tenecteplase pode ser priorizada em cenários específicos tais como contraindicação à estreptoquinase, instabilidade hemodinâmica ou IAM extenso¹⁸.

Seguindo a base de Koh et al.¹⁸ em IAMCSST, Zhao et al.¹⁹ realizaram um ensaio multicêntrico, randomizado que comparou tenecteplase em bolus único de 16 mg com alteplase (8 mg em bolus + 42 mg em 90 min) em pacientes sem acesso oportuno à angioplastia primária (dor ≤6 h e sem possibilidade de ICP no tempo recomendado). O desfecho primário (recanalização angiográfica, fluxo coronário TIMI 2–3) foi semelhante entre os grupos, atendendo à margem de não-inferioridade; a recanalização “cl clinicamente

justificada” também foi sobreponível, e os eventos cardiovasculares/cerebrovasculares maiores em 30 dias (MACCE) não diferiram, sem sinal de piora de segurança¹⁹.

Os resultados de Zhao et al.¹⁹ mostraram que a eficácia e a segurança foram equivalentes entre dois tPA fibrínoespecíficos, de modo que, quando a ICP não é viável no tempo ideal, a decisão clínica pode (e deve) considerar fatores operacionais: a posologia em bolus único da tenecteplase favorece fluxos porta-agulha mais rápidos e simplifica o cuidado em redes com transferência inter-hospitalar, enquanto custos, disponibilidade e protocolos locais podem orientar a escolha sem perda de efetividade ou segurança no curto prazo. O estudo concluiu que entre agentes fibrínoespecíficos na mesma classe (tPA) a aplicação clínica em IAMCSST se diferencia menos pelo “poder bioquímico” e mais pelo ajuste ao contexto assistencial, mantendo resultados comparáveis em recanalização e em desfechos duros a 30 dias¹⁹.

Ao comparar os resultados de Koh et al.¹⁸ e Zhao et al.¹⁹, observa-se que independentemente da origem enzimática (estreptoquinase bacteriana ou tPA recombinante), a eficácia e a segurança no tratamento do IAMCSST são amplamente equivalentes quando os sistemas assistenciais funcionam com fluxos eficientes e protocolos bem estabelecidos. No entanto, enquanto Koh et al.¹⁸ destacam a relevância de fatores logísticos e a experiência da equipe no uso de moléculas mais antigas, Zhao et al.¹⁹ evidenciam que, dentro da mesma classe recombinante, a escolha pode se basear em aspectos operacionais, como a administração em bolus único da tenecteplase e a facilidade de uso em redes com transferência inter-hospitalar. Em conjunto, esses achados sugerem que o contexto de aplicação, e não apenas a farmacodinâmica, é determinante para a tradução dos benefícios clínicos em desfechos concretos.

Shah et al.²⁰ avaliaram a reperfusão por marcadores não invasivos em 98 pacientes com IAMCSST, comparando estreptoquinase (54 casos) e tenecteplase (44 casos). A definição de reperfusão baseou-se em uma combinação de critérios clínicos, elétricos e bioquímicos, exigindo o cumprimento de pelo menos três de quatro parâmetros: alívio da dor torácica, resolução do supradesnivelamento do segmento ST acima de 50% no eletrocardiograma (ECG), padrão enzimático típico de reperfusão com pico e queda rápida da isoenzima cardíaca creatina fosfoquinase total (CPK), CK-MB (sua fração miocárdica específica) e presença de arritmias de reperfusão. O ECG, nesse contexto, permitiu avaliar indiretamente o restabelecimento do fluxo sanguíneo coronariano, enquanto os marcadores CPK e CK-MB refletiram o grau e a temporalidade do dano muscular cardíaco, funcionando como indicadores bioquímicos complementares de reperfusão eficaz²⁰.

Segundo Shah et al.²⁰ a taxa global de sucesso foi de 50%, sendo 46,4% no grupo estreptoquinase e 54,3% no grupo tenecteplase, sem diferença estatisticamente significativa. Em análises clínicas, a tenecteplase apresentou desempenho relativo superior em pacientes com idade acima de 74 anos e naqueles com tempo de apresentação superior a duas horas após o início dos sintomas (65% *versus* 50%), embora sem significância estatística. Esses resultados sustentam a eficácia equivalente entre os trombolíticos analisados, embora a tenecteplase possa oferecer vantagem biológica e operacional em subgrupos de maior risco ou em apresentações tardias, devido à sua maior fibrínoespecificidade e meia-vida prolongada²⁰.

Em contrapartida, a estreptoquinase mantém relevância como opção custo-efetiva em redes experientes. Assim, em casos de IAMCSST sem acesso imediato à angiografia, a decisão terapêutica deve equilibrar características farmacológicas, tempo porta-agulha, logística e custo, em consonância com os achados de Koh et al.¹⁸ e Zhao et al.¹⁹, que confirmam equivalência em desfechos clínicos quando o sistema assistencial é bem estruturado.

A entrada da reteplase na arena do infarto, analisada por Neela et al.²¹ amplia a paleta de comparação entre origens e gerações de fibrinolíticos. Trata-se de um ensaio multicêntrico, prospectivo e randomizado com 150 pacientes com IAMCSST, divididos em três braços (estreptoquinase, tenecteplase e reteplase). A eficácia foi medida por ECG pré/pós-trombólise, redução média do supradesnivelamento do ST e resolução de ST >50% aos 180 min, e por alívio de dor avaliado pela Escala Numérica de Dor 0–10 (NPRS); a segurança incluiu sangramento, hipotensão e anafilaxia. Nos resultados, a reteplase mostrou maior redução média de ST (64,9%) que tenecteplase (52,4%) e estreptoquinase (46,97%), além de maior proporção de resolução de ST >50% (86% vs. 70% e 52%). O alívio de dor também foi mais consistente, e eventos adversos foram menos frequentes com os recombinantes (reteplase/tenecteplase 8%) do que com estreptoquinase (18%); anafilaxia ocorreu apenas com estreptoquinase²¹.

O estudo de Neela et al.²¹ reforça que enzimas recombinantes fibrínoespecíficas e de meia-vida mais longa (reteplase/tenecteplase) tendem a reperfusão elétrica mais rápida e previsível, com perfil de segurança mais favorável que a estreptoquinase. Contudo, são desfechos intermediários em amostra pequena e seguimento intra-hospitalar; logo, a tradução para desfechos “duros” depende do ecossistema assistencial, achado coerente com Koh et al.¹⁸ e Zhao et al.¹⁹. Em termos de aplicação clínica, reteplase e tenecteplase são escolhas pragmáticas quando se busca agilidade porta-agulha e menor risco de reações, enquanto a

estreptoquinase permanece opção em redes muito familiarizadas e sensíveis a custo, cientes de seus *trade-offs* (maior alergia/anafilaxia e menor resolução de ST)²¹.

No AVC isquêmico, a contribuição de Muir et al.²² com o *Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis – 2* (ATTEST-2) desloca a discussão para desfechos funcionais a noventa dias, mostrando tenecteplase como não inferior à alteplase e com segurança equivalente. Em 39 centros do Reino Unido, adultos tratados até 4h30 do início dos sintomas foram randomizados para tenecteplase 0,25 mg/kg (bolus único) ou alteplase 0,9 mg/kg (bolus + infusão por 1 h). O desfecho primário foi a capacidade funcional aos 90 dias (escala de Rankin modificada)²².

O estudo de Muir et al.²² confirmou eficácia equivalente entre os fármacos e perfil de segurança semelhante (mortalidade e hemorragia intracraniana sintomática comparáveis). Do ponto de vista operacional, a dose única em bolus da tenecteplase simplifica o porta-agulha e a transferência inter-hospitalar, razão pela qual os autores defendem sua preferência prática quando a logística pesa. Em linha com o objetivo desta revisão, o ATTEST-2 indica que, dentro da mesma família recombinante (tPA), os resultados clínicos são equivalentes e a escolha pode se ancorar em fluxo de cuidado, tempo e custo, reforçando que engenharia do fármaco e desenho da rede se somam para maximizar o benefício ao paciente²².

A evidência observacional de Psychogios et al.²³ em oclusão de grandes vasos acrescenta uma perspectiva de mundo real, apontando maior probabilidade de melhora neurológica precoce em vinte e quatro horas com tenecteplase e tendência a evitar trombectomia, ainda que tais vantagens percam significância após ajuste para fatores clínicos e variáveis associadas ao perfil dos pacientes. Em dois centros terciários, 58 pacientes com oclusão de grandes vasos receberam tenecteplase 0,25 mg/kg (bolus único) (n=19) ou alteplase 0,9 mg/kg (n=39). A melhora neurológica em 24 h foi mais frequente com tenecteplase (64% *versus* 33%), mas perdeu significância após ajuste; a trombectomia evitada foi numericamente maior (32% *versus* 18%) sem diferença estatística²³.

Psychogios et al.²³ ressaltam que em segurança, hemorragia intracraniana sintomática foi incomum e sem aumento confirmado após ajuste; funcionalidade aos 3 meses e mortalidade foram semelhantes entre os grupos. Em termos de aplicação clínica, os dados sugerem reperusão potencialmente mais rápida com o bolus de tenecteplase em fluxos reais, mas não provam superioridade sustentada em desfechos funcionais, reforçando a necessidade de ensaios randomizados e indicando que, entre recombinantes da mesma classe, a logística do serviço pode pesar tanto quanto diferenças farmacológicas na escolha do agente²³.

A investigação de Li et al.²⁴ em fase 2 com reteplase no AVC isquêmico amplia o panorama terapêutico ao demonstrar segurança semelhante à alteplase e eficácia comparável na melhora neurológica precoce em janelas de até 4h30 após o início dos sintomas. O estudo, realizado em 17 centros, randomizou pacientes para receber reteplase em dois bolus (12 + 12 mg ou 18 + 18 mg) ou alteplase padrão (0,9 mg/kg). O desfecho primário foi a melhora clínica até o 14º dia. Os resultados mostraram eficácia semelhante entre os grupos (75,0% para reteplase 12 + 12 mg, 72,7% para reteplase 18 + 18 mg e 78,0% para alteplase), com perfil de segurança comparável.

No estudo de Li et al.²⁵, a incidência de hemorragia intracraniana sintomática, evento adverso grave monitorado em estudos de trombólise, foi baixa e não apresentou diferenças estatísticas entre os grupos. A mortalidade em 90 dias também foi similar e a dose mais alta de reteplase associou-se a um número ligeiramente maior de sangramentos extracranianos e a uma maior redução dos níveis de fibrinogênio em 24 h (efeito esperado pela sua ação fibrinolítica), porém sem impacto negativo nos desfechos clínicos. Os autores concluíram que a reteplase é uma alternativa viável dentro da classe dos agentes tPA recombinantes, especialmente pela administração em bolus e meia-vida prolongada, o que simplifica a logística e pode reduzir o tempo “porta-agulha”²⁴.

Quando os estudos sobre AVC isquêmico são analisados em conjunto, particularmente Muir et al.²², Psychogios et al.²³ e Li et al.²⁵, surge um padrão consistente: tenecteplase, alteplase e reteplase apresentam eficácia e segurança semelhantes em termos de funcionalidade a longo prazo e melhora clínica precoce. Entretanto, diferenças operacionais tornam-se relevantes em situações específicas. Tenecteplase se destaca pelo uso em bolus único e pela reperusão mais rápida em contextos reais, como mostrado por Psychogios et al.²³, enquanto a reteplase amplia o leque terapêutico ao oferecer meia-vida mais longa e esquema simplificado. Assim, embora a escolha do agente trombolítico não altere significativamente os desfechos funcionais globais, nuances relacionadas ao tempo porta-agulha, à logística de transferência e ao perfil do paciente devem orientar a decisão clínica.

O estudo mecanístico de Keric et al.²⁵ em modelo de coágulo intracerebral humano oferece um elo translacional entre propriedades bioquímicas e desempenho clínico. Em coágulos de 25 e 50 mL, os autores definiram esquemas “ótimos” de uso (isto é, dose e tempo de contato que melhor reduziram a massa do coágulo no modelo): tenecteplase 100 UI por 30 min e uroquinase 50.000 UI por 20 min; em coágulos pequenos ou

envelhecidos, tenecteplase e uroquinase alcançaram lise semelhante ao rt-PA, enquanto em coágulos volumosos (50 mL) a tenecteplase promoveu maior redução de massa e necessitou de menos ciclos do que a uroquinase. Esse desempenho é coerente com a maior fibrinoespecificidade e a resistência aumentada ao inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, atributos que prolongam a atividade na superfície do trombo e favorecem a penetração quando a rede de fibrina é mais densa²⁵.

Em termos práticos, os dados de Keric et al.²⁵ sugerem que, em cenários de alta carga trombótica ou janelas mais tardias, recombinantes mais estáveis e fibrinoespecíficos (como a tenecteplase) tendem a oferecer lise mais eficiente; já em cargas menores, as eficácias convergem, permitindo que logística, custo e familiaridade do serviço orientem a escolha. Uma vez que se tratava de um modelo *in vitro*, a tradução para benefício funcional e perfis de segurança requer validação *in vivo*/ensaios clínicos²⁵.

Ao deslocar o foco para usos não tradicionais, Adhikari et al.²⁶ comparam uroquinase (origem urinária) e alteplase (rt-PA recombinante) na fibrinólise intrapleurar para derrame pleural complicado/empiema. Em ensaio randomizado com 50 pacientes, alteplase 10 mg foi confrontada com uroquinase 100.000 UI e o desfecho primário mostrou redução da opacidade pleural no raio-X maior com alteplase, indicando clareamento radiológico superior.

No que se refere ao perfil de eventos adversos, Adhikari et al.²⁶ relatam dor torácica e febre como os eventos mais comuns e sem diferença estatística; houve dois sangramentos clinicamente relevantes apenas no braço alteplase, sem necessidade de transfusão. Segundo os autores, quando a fibrinólise intrapleurar é iniciada antes de 6 semanas do início dos sintomas, a resposta radiológica favorável chega a 100%, caindo para 60% quando o início ocorre após 6 semanas, resultado coerente com a maior organização do material pleural nas fases tardias, que dificulta o clareamento.

No campo da economia da saúde, a análise de Trerayapiwat et al.²⁷ exemplifica como decisões terapêuticas podem e devem ser informadas por custo-efetividade além de eficácia clínica, especialmente em países de baixa e média renda, nos quais a angioplastia primária nem sempre é disponível no tempo ideal. Dito de outro modo, a engenharia recombinante não apenas agrega conveniência logística, mas também pode maximizar benefício populacional por unidade de custo quando a alternativa é uma trombólise menos eficiente ou um atraso prolongado até a intervenção mecânica²⁷.

A análise dos usos não tradicionais e das implicações econômicas amplia ainda mais a compreensão do papel das enzimas trombolíticas na prática clínica. Enquanto Adhikari et al.²⁶ demonstram que a alteplase oferece clareamento pleural mais eficaz, embora com necessidade de vigilância hemostática, Trerayapiwat et al.²⁷ destacam que, mesmo com custo inicial mais elevado, a tenecteplase apresenta melhor relação custo-efetividade em países de baixa e média renda. Essa perspectiva reforça que a decisão terapêutica não deve se restringir ao binômio eficácia-segurança: a incorporação de critérios econômicos, estruturais e contextuais permite otimizar o uso dos trombolíticos, maximizando o impacto populacional e garantindo alocação racional de recursos em diferentes realidades de saúde.

4 Conclusão

A presente revisão mostrou que as enzimas trombolíticas, independentemente de sua origem (bacteriana, urinária, recombinante ou emergente), apresentam eficácia global semelhante quando aplicadas de forma oportuna e dentro de protocolos clínicos adequados. Observou-se que os agentes recombinantes, como alteplase, tenecteplase e reteplase, mantêm-se como padrão terapêutico em síndromes trombóticas agudas, oferecendo vantagens farmacocinéticas e logísticas relevantes, especialmente pela maior fibrinoespecificidade, menor imunogenicidade e esquemas posológicos simplificados. Já a estreptoquinase e a uroquinase continuam sendo alternativas viáveis em contextos de restrição de recursos, demonstrando que o cenário assistencial e a experiência clínica são determinantes na escolha do agente trombolítico mais apropriado.

No contexto clínico contemporâneo, o uso racional dessas enzimas exige não apenas domínio de suas propriedades farmacológicas, mas também integração com estratégias multiprofissionais e protocolos institucionais voltados à segurança e à efetividade terapêutica. A incorporação de tecnologias complementares, como a trombólise dirigida por cateter e o uso de imagem avançada para seleção de pacientes, reforça a tendência de personalização da terapia trombolítica. Além disso, a análise de custo-efetividade surge como eixo essencial para orientar políticas públicas e práticas clínicas sustentáveis, sobretudo em sistemas de saúde com recursos limitados.

Recomenda-se a ampliação de estudos clínicos multicêntricos que avaliem comparativamente novas enzimas fibrinolíticas de origem microbiana, vegetal e recombinante, com foco em parâmetros de segurança, tempo de reperusão e mortalidade em diferentes síndromes trombóticas. Pesquisas translacionais devem aprofundar a compreensão estrutural e funcional dessas moléculas, visando otimizar estabilidade, seletividade

e meia-vida. Além disso, investigações voltadas à farmacovigilância e à integração entre farmacogenômica e trombólise poderão favorecer a individualização da terapia, contribuindo para um uso mais seguro e eficaz dessas enzimas em diferentes contextos clínicos.

5 Referências

1. Zhang K, Jiang Y, Zeng H, Zhu H. Application and risk prediction of thrombolytic therapy in cardio-cerebrovascular diseases: a review. *Thromb J*. 2023;21(1):90.
2. Wendelboe A, Weitz JI. Global health burden of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(5):1007-11.
3. Hazare C, Bhagwat P, Singh S, Pillai S. Diverse origins of fibrinolytic enzymes: A comprehensive review. *Heliyon*. 2024;10(5).
4. Altaf F, Wu S, Kasim V. Role of fibrinolytic enzymes in anti-thrombosis therapy. *Front Mol Biosci*. 2021;8:680397.
5. Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):333-52.
6. Kadir RRA, Bayraktutan U. Urokinase plasminogen activator: a potential thrombolytic agent for ischaemic stroke. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(3):347-55.
7. Yang Y, Gu B, Xu XY. In silico study of different thrombolytic agents for fibrinolysis in acute ischemic stroke. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):797.
8. Campos D, Martins SC, Safanelli J, Santoni N, Aguirre AR, Marcolino M, Ribeiro R. Custo-efetividade de alteplase no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico até 4,5 horas após início dos sintomas: perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). *J Bras Econ Saúde*. 2020;12(3):241-54.
9. Shahid S, Saeed H, Iqbal M, Batool A, Masood MB, Ahmad MH, et al. Comparative efficacy and safety of tissue plasminogen activators (tPA) in acute ischemic stroke: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2025;108230.
10. Sun LCY, Li WS, Chen W, Ren Z, Li CX, Jiang Z, et al. Thrombolytic therapy for patients with acute ischemic stroke: systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Front Neurol*. 2025;15:1490476.
11. Ma T, Li C, Song G, Yao S. Exploring the efficacy of recombinant human pro-urokinase in catheter-directed thrombolysis for acute lower extremity deep venous thrombosis patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025;25(1):342.
12. Yousaf S, Arshad M, Harraz FA, Masood R, Zia MA, Jalalah M, Faisal M. Evaluation of clinical efficacy of streptokinase by comparison with the thrombolytic agent on animal model. *Braz J Biol*. 2024;84:e271083.
13. Sankhat A, Ansari R. Unlocking the potential of streptokinase enzyme: A comprehensive review of its activity and applications. *J Glob Biosci*. 2023;12(4):9771-88.
14. Abraham B, Sedhom R, Megaly M, Saad M, Elbadawi A, Elgendy IY, et al. Outcomes with catheter-directed thrombolysis compared with anticoagulation alone in patients with acute deep venous thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(1):E61-E70.

15. Teodozio MA, Pinheiro RDMMC, Pachêco CSG, da Silva IDN. Análise da eficácia da terapia de trombólise no tratamento do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. *Rev Eletr Acervo Saúde*. 2024;24(10):e16800.
16. Lahr MM, van der Zee DJ, Luijckx GJ, Buskens E. Optimising acute stroke care organisation: a simulation study to assess the potential to increase intravenous thrombolysis rates and patient gains. *BMJ Open*. 2020;10(1):e032780.
17. Bladin CF, Kim J, Bagot KL, Vu M, Moloczij N, Denisenko S, et al. Improving acute stroke care in regional hospitals: clinical evaluation of the Victorian Stroke Telemedicine program. *Med J Aust*. 2020;212(8):371-7.
18. Koh HP, Md Redzuan A, Mohd Saffian S, Nagarajah JR, Ross NT, Hassan H. The outcomes of reperfusion therapy with streptokinase versus tenecteplase in ST-elevation myocardial infarction (STEMI): a propensity-matched retrospective analysis in an Asian population. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(3):641–50.
19. Zhao X, Zhu Y, Zhang Z, Tao G, Xu H, Cheng G, et al. Tenecteplase versus alteplase in treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized non-inferiority trial. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137(3):312–9.
20. Shah S, Sukhwani K, Prajapati V, Sahasranam KV. Clinical evaluation of reperfusion in ST elevation myocardial infarction with non-invasive markers following thrombolysis with streptokinase versus tenecteplase. *Int J Sci Res*. 2021;10(2):35–8. doi:10.36106/ijsr.
21. Neela B, Gunreddy VR, Chandupatla MR, Eggadi V, Bandaru SSB. Safety and efficacy of streptokinase, tenecteplase, and reteplase in patients diagnosed with ST-elevation myocardial infarction: a comparative study. *J Indian Coll Cardiol*. 2020;10(3):134–8.
22. Muir KW, Ford GA, Ford I, Wardlaw JM, McConnachie A, Greenlaw N, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4·5 h of onset (ATTEST-2): a randomised, parallel group, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(11):1087–96.
23. Psychogios K, Palaodimou L, Katsanos AH, Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, et al. Real-world comparative safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420986727.
24. Li S, Wang X, Jin A, Liu G, Gu H, Li H, et al. Safety and efficacy of reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a phase 2 randomized controlled trial. *Stroke*. 2024;55(2):366–75.
25. Keric N, Döbel M, Krenzlin H, Kurz E, Tanyildizi Y, Heimann A, et al. Comparative analysis of fibrinolytic properties of Alteplase, Tenecteplase and Urokinase in an in vitro clot model of intracerebral haemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(9):105073.
26. Adhikari S, Marwah V, Choudhary R, Pandey I, Kumar TA, Malik V, et al. Intrapleural fibrinolysis with urokinase versus alteplase in complicated pleural effusions and empyema: a prospective randomized controlled trial. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2024;87(3):378.
27. Trerayapiwat K, Jinatongthai P, Vathesatogkit P, Sritara P, Paengsai N, Dilokthornsakul P, et al. Using real world evidence to generate cost-effectiveness analysis of fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in Thailand. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;26:100583.