

# FIBRINOLÍTICOS: INDICAÇÕES E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS

## FIBRINOLYTICS: INDICATIONS AND TREATMENT OF HEMORRHAGIC COMPLICATIONS

### RESUMO

Antonio Cláudio do Amaral Baruzzi<sup>1</sup>  
Edson Stefanini<sup>2</sup>  
Gianni Manzo<sup>1</sup>

1. Hospital TotalCor - São Paulo, SP, Brasil.  
2. Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Antonio Cláudio do Amaral Baruzzi.  
Hospital TotalCor - Alameda.  
Santos, 764 - São Paulo, SP - Brasil.  
abaruzzi@totalcor.com.br

Recebido em 21/08/2018,  
Aceito em 16/11/2018

Os fibrinolíticos pertencem a uma classe de medicamentos especializada em promover a lise da fibrina e a consequente dissolução do trombo. Esse efeito baseia-se na transformação do plasminogênio em plasmina, potente enzima proteolítica. A sua aplicação nas diferentes síndromes cardiovasculares agudas alterou o curso natural do infarto agudo do miocárdio, da embolia pulmonar e do acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Na prática, temos três gerações de fibrinolíticos disponíveis: estreptoquinase, alteplase e tenecteplase, essa última com alta afinidade à fibrina. As complicações hemorrágicas, embora raras, devem ser identificadas e tratadas de forma precoce. Isso se deve aos distúrbios da coagulação, especialmente, queda do fibrinogênio e outros fatores de coagulação, mais predominantes com a estreptoquinase. A correção baseia-se na administração de crioprecipitado e plasma fresco, ricos, respectivamente, em fibrinogênio e fatores de coagulação. A in experiência ao administrar tais medicamentos e o receio hemorrágico tem sido fator agravante na sobrevida dessas doenças. Campanhas educacionais poderão amenizar tal cenário, especialmente, em centros mais carentes de recursos tecnológicos.

**Descritores:** Fibrinolíticos; Complicações Hemorrágicas; Tratamento.

### ABSTRACT

*Fibrinolytics belong to a class of drugs specialized in promoting lysis of fibrin and consequent dissolution of the thrombus. This effect is based on the conversion of plasminogen into plasmin, a potent proteolytic enzyme. Its application in different acute cardiovascular syndromes has changed the natural course of acute myocardial infarction, pulmonary embolism, and acute ischemic stroke. In practice, three generations of fibrinolytics are available: streptokinase, alteplase, and tenecteplase (the latter having high affinity to fibrin). Hemorrhagic complications, although rare, must be identified and treated early. This is due to coagulation disorders, especially the decrease in fibrinogen and other coagulation factors, more prevalent with streptokinase. Correction is based on the administration of cryoprecipitate and fresh plasma, which are rich in fibrinogen and coagulation factors, respectively. Inexperience in administering these drugs and hemorrhagic fear are aggravating factors of disease progression. Educational programs can mitigate such scenarios, especially in centers that lack technological resources. Inexperience administering such medicines and hemorrhagic fear has been an aggravating factor in the lives of these diseases. Educational campaigns will be able to mitigate such a scenario especially in the most lacking centers of technological resources.*

**Keywords:** Fibrinolytics; Hemorrhagic Complications; Treatment of Hemorrhagic Complications.

### INTRODUÇÃO

Os fibrinolíticos constituem um dos principais avanços da medicina nas últimas décadas. Foi o médico e pesquisador inglês Dr. William Tillet que isolou e identificou, em 1948, a estreptoquinase a partir de culturas de cepas de estreptococo  $\beta$ -hemolítico. (Figura 1)

A seguir, o hematologista Dr. Sol Sherry demonstrou seus benefícios clínicos em portadores de hemotórax e empiema pleural, cuja infusão intrapleural promovia a lise da fibrina e evitava sequelas tipo *paquipleuris* e encarceramento pulmonar.

Nos anos 60-70, demonstrou-se que a estreptoquinase era capaz de promover a lise experimental de trombos em localizados em artérias caudais de camundongos, iniciando inúmeras pesquisas na área cardiovascular. Atualmente, com a disponibilidade de novas gerações desta classe de medicamento, encontram sua ampla indicação nos quadros agudos do infarto do miocárdio, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico bem como nas obstruções arteriais e venosas.<sup>1</sup>

## MECANISMO DE AÇÃO

Os fibrinolíticos são moléculas que ativam o plasminogênio em plasmina, cuja potente ação lítica sobre a malha de fibrina é capaz de desfazer o trombo. A fibrinólise é fisiologicamente autolimitada por mecanismos contrarreguladores, p.ex., inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e  $\alpha_2$  antiplasmina, proporcionando ação lítica local. (Figura 2)

Dois fibrinolíticos são continuamente sintetizados pelo endotélio vascular: 1. Ativador do plasminogênio tecidual (tPA ou alteplase) e 2. Uroquinase (pequenas quantidades), também sintetizado pelo epitélio urogenital, inibindo a formação de coágulos neste sistema.<sup>2,3</sup>

Embora a formação e a lise dos trombos sejam eventos dinâmicos, nem sempre a lise ocorre em tempo hábil. Assim, a infusão sistêmica e em doses terapêuticas do fibrinolítico poderá restabelecer o fluxo sanguíneo desejado. (Figura 3)



Figura 1. Dr. William Tillet - pioneiro na pesquisa da estreptoquinase.

## FIBRINOLÍTICOS

Os fibrinolíticos são geralmente classificados quanto a sua geração e especificidade à fibrina.<sup>4,5</sup>

### Primeira geração

**Estreptoquinase (SK) - (Streptase® - CLS Bering):** molécula derivada do estreptococo, antigênica, ativa tanto o plasminogênio circulante quanto o ligado a fibrina. Não é fibrino-específico e lisa diversos fatores da coagulação. Reações alérgicas e hipotensão ocorrem em 5% dos casos.

### Segunda geração

**r-tPA = alteplase (fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante - Actilyse® - Boehringer Ingelheim):** molécula de síntese genética, é a mesma do endotélio humano. É fibrino-específico, não antigênica, raramente causa reações alérgicas ou hipotensão arterial.

### Terceira geração

**TNK = tenecteplase (Metalyse® - Boehringer Ingelheim):** algumas modificações da molécula do r-tPA proporcionou aumento da meia-vida, maior resistência ao PAI e alta afinidade à fibrina. (Tabela 1)

As doses e o tempo de infusão variam conforme a indicação nas diferentes síndromes cardiovasculares agudas. (Tabela 2).

Embora raros, os efeitos colaterais são mais prevalentes com a estreptoquinase.

- Hipotensão: pausar a infusão durante 15' e elevar os membros inferiores.
- Alergia leve/moderada: metilprednisolona 125mg EV
- Alergia grave, edema de glote: metilprednisolona 125mg + difenidramida 50mg (Benadryl®) + ranitidina 50mg EV + adrenalina 0,1% 0,3mL SC ou 0,5mL inalação.

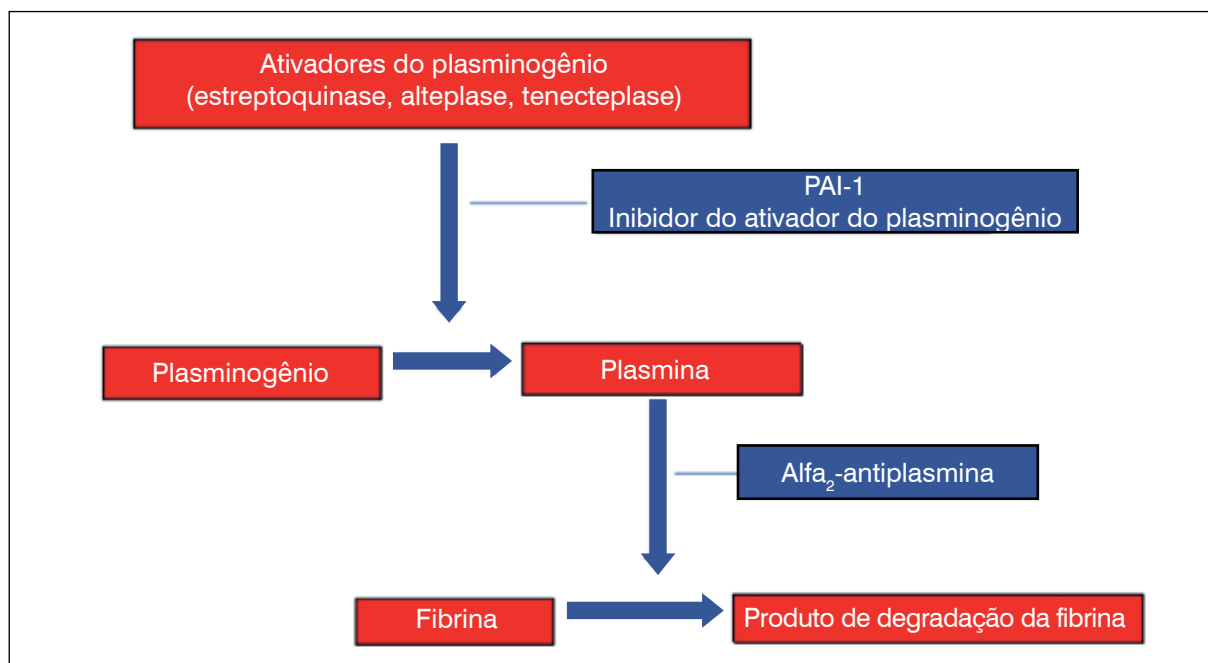


Figura 2. Mecanismo de ação dos fibrinolíticos.

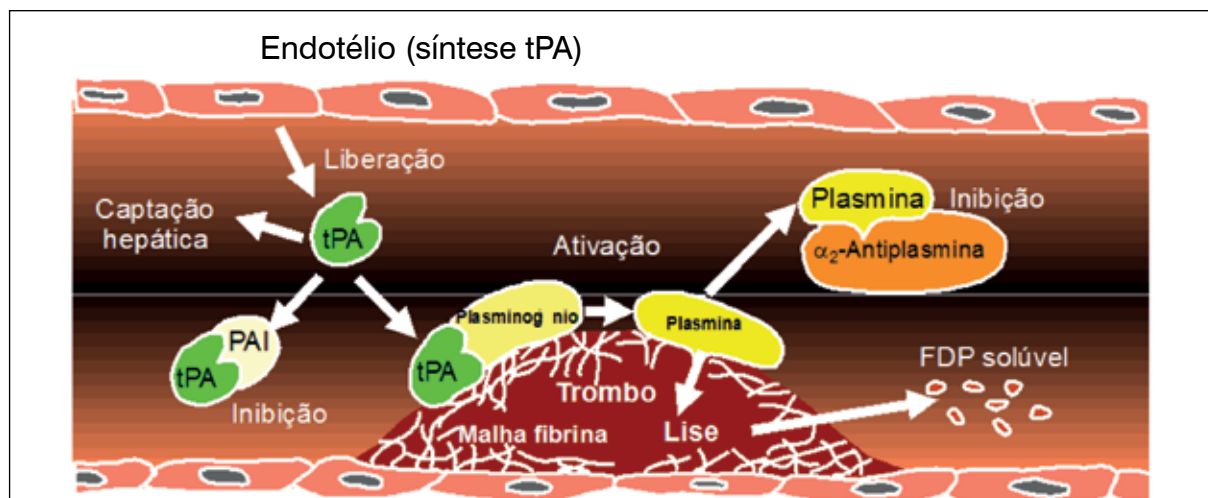


Figura 3. Ação dinâmica do fibrinolítico sobre o trombo.

Tabela 1. Características dos fibrinolíticos.

	<b>SK estreptoquinase</b>	<b>r-tPA alteplase</b>	<b>TNK tenecteplase</b>
Peso molecular (daltons)	47.000	65.000	65.000
Ativação do plasminogênio	Indireto	Direto	Direto
Meia-vida (min)	20	5	20
Fluxo coronário TIMI 2 ou 3 aos 90 min da infusão	60-68%	73-84%	85%
Depleção do fibrinogênio	++++	+	-
Fibrino-específico	Não	++	++++
Resistência ao PAI-1	Não	Não	Sim
Hipotensão arterial	Sim	Não	Não
Antigênico	Sim	Não	Não

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Tabela 2. Indicações clínicas dos fibrinolíticos.

	<b>SK Estreptoquinase</b>	<b>r-tPA Alteplase</b>	<b>TNK* Tenecteplase</b>
IAM Supra ST (até 12h)	1.500.000 UI (60')	Infusão acelerada (90min) 15 mg (bolus) + 0,75 mg/kg (30') (máximo 50mg) + 0,5 mg/kg (60') (máximo 35mg) Não exceder 100mg	Infusão rápida (1-2min) 0,53 mg/kg (bolus): < 60 kg = 30mg, ≥ 60 a 70 kg = 35mg ≥ 70 a 80 kg = 40mg ≥ 80 a 90 kg = 45mg ≥ 90 kg = 50mg
TEV (até 30 dias)	100.000 UI/h (24 a 120h)	100 mg (120')	0,53 mg/kg (bolus): < 60 kg = 30mg, ≥ 60 a 70 kg = 35mg ≥ 70 a 80 kg = 40mg ≥ 80 a 90 kg = 45mg ≥ 90 kg = 50mg
AVCI (até 4,5h)	Contraindicado	EV periférico: 0,9 mg/kg (60') (10% bolus) Intra-arterial: 0,5 mg/kg (60') (10% bolus)	Aguarda aprovação

IAMST – infarto agudo do miocárdio com supra ST; TEV – tromboembolismo venoso; AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico agudo; Tenecteplase - Pacientes ≥ 75 anos, administrar 50% da dose total.

## PRINCIPAIS INDICAÇÕES CLÍNICAS

### Infarto agudo do miocárdio com supra ST

Os fibrinolíticos estão indicados nas primeiras 12 horas do início dos sintomas e com alterações eletrocardiográficas específicas. (Figura 4) Com benefício limítrofe, pode ser administrado entre 12 e 24h se houver persistência da dor e sinais isquêmicos.<sup>6</sup>

Há duas décadas, uma revisão de nove estudos com mais de 1.000 pacientes – *The Fibrinolytic Therapy Trialist Collaborative Group* (FTT) – observou redução de mortalidade entre 18 e 25% nas primeiras seis horas do início do infarto quando comparado ao controle aos 35 dias do tratamento. Quanto mais precoce a sua infusão, maior era o número de vidas salvas.<sup>7</sup>

Outros dois estudos, LATE (*Late Assessment of Thrombolytic Efficacy*) e EMERAS (*Estudio Multicéntrico*

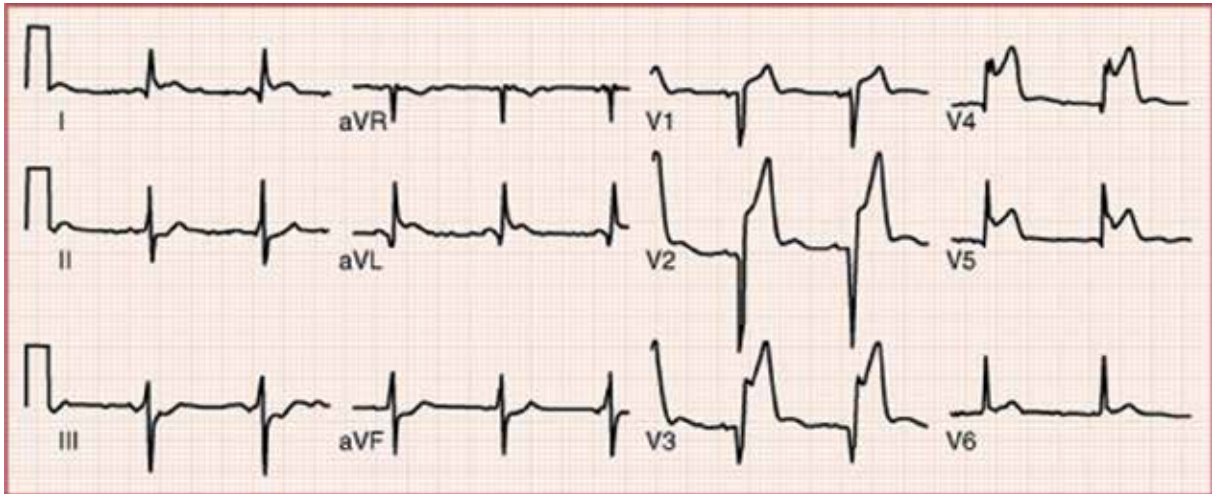


Figura 4. Supra ST  $\geq$  2mm na parede anterior, sintomático há 60 min.

*Streptoquinasa Repúblicas de América del Sur*), concluíram que tal benefício poderia ser estendido entre 6 e 12h, porém limítrofe entre 13 e 24h.<sup>8,9</sup>

Em recente metanálise, o estudo PROSPERO (*The International Prospective Register of Systematic Reviews*) comparou 12 diferentes regimes de fibrinolíticos em 40 estudos com aproximadamente 128.000 pacientes quanto a mortalidade e sangramento maior (segundo escala BARC) entre 30-35 dias de evolução.<sup>10</sup> A escala BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) incorporou critérios clínicos e laboratoriais aos utilizados pelo GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries*) e TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), eliminando-se, respectivamente, os termos "sangramento moderado ou grave; maior ou menor."<sup>11,12</sup> (Tabela 3)

Neste estudo, os melhores resultados foram obtidos com TNK (bolus) e r-tPA acelerado (90'), ambos associados a heparina sistêmica. A mortalidade foi similar em 6% e o risco hemorrágico (escala BARC tipo 3a, b ou c) foi, respectivamente, 3,5% e 4,5%, favorecendo TNK. Conclui-se que dentre os fibrinolíticos utilizados, o TNK foi o de maior segurança em relação a qualquer outro regime e eficácia similar ao r-tPA acelerado.

Também no recente estudo STREAM (*Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction*), 1.892 pacientes com até três horas do início dos sintomas e sem possibilidade de angioplastia primária dentro de 60 minutos, foram randomizados entre TNK (associado a aspirina, clopidogrel, enoxaparina) e angioplastia primária, com doses corrigidas para idade  $\geq$  75 anos (redução de 50% da dose total).

Aqueles do grupo fibrinolítico, a angioplastia foi realizada de forma eletiva entre 6 a 24h, exceto na condição de resgate (redução  $<$  50% do supra ST aos 90' de sua infusão). Aos 30 dias, não houve diferença de mortalidade de qualquer etiologia (4,4 x 4,4%,  $p=0,88$ ), acidente vascular cerebral hemorrágico (0,5 x 0,3%,  $p=0,45$ ), eventos hemorrágicos maiores (6,5 x 4,8%,  $p=0,11$ ) e necessidade de hemotransfusão (2,9 x 2,3%,  $p=0,47$ ). Os autores concluíram pelas baixas taxas de hemorragia intracraniana especialmente com ajuste da dose  $\geq$  75 anos.<sup>13</sup>

Tabela 3. Tipo de sangramento – escala barc.

	Característica do sangramento
Tipo 0	Ausente.
Tipo 1	Sem necessidade de intervenção médica: nasal, oral, cutâneo, hemorroidário.
Tipo 2	Requer exames diagnósticos, hospitalização ou tratamento.
Tipo 3a	Queda Hb 3-5g/dL, qualquer necessidade de transfusão.
Tipo 3b	Queda Hb $\geq$ 5g/dL, tamponamento cardíaco, requer intervenção cirúrgica (exceto nasal, oral, hemorroidário), drogas vasoativas.
Tipo 3c	Hemorragia intracraniana confirmada por autópsia, imagem, ou punção lombar. Hemorragia ocular com comprometimento visual.
Tipo 4	Sangramento dentro de 48h da cirurgia de revascularização miocárdica.
Tipo 5	a. Provável sangramento fatal b. Sangramento fatal definitivo

### Risco hemorrágico

Uma das principais complicações dos fibrinolíticos é o risco hemorrágico, sendo o intracraniano de maior morbimortalidade. Este variou de 0,5 a 1% em diferentes estudos, principalmente nas primeiras 24h do tratamento. Trata-se de um evento com mortalidade estimada em 50%.

Este risco também foi estimado há quase duas décadas, considerando-se diferentes variáveis clínicas e fibrinolíticos de primeira (estreptoquinase) e segunda geração (alteplase). (Tabela 4)

O risco de hemorragia intracraniana variou conforme a pontuação: 0 ou 1 (0,7%), 2 (1,0%), 3 (1,6%), 4 (2,4%),  $\geq$  5 (4,1%). O controle pressórico e histórico de coagulopatia devem ser checados antes do tratamento, bem como as demais contraindicações.<sup>14</sup>

Na prática, o receio de hemorragia e a inexperiência em sua administração tem comprometido os benefícios da reperfusão farmacológica no IAMST. Embora o maior receio seja a intracraniana, foi de apenas 0,5% no estudo STREAM.

### Embolia Pulmonar

Na embolia pulmonar, diferente do infarto agudo do miocárdio, o tempo de início dos sintomas nem sempre é preciso.

Tabela 4. Escore de risco hemorrágico.

Fatores	Pontos
Idade ≥ 75 anos	1
Raça negra	1
Sexo feminino	1
História progressiva de acidente vascular cerebral	1
Pressão arterial sistólica ≥ 160mmHg	1
Peso: mulheres < 65Kg e homens < 80Kg	1
RNI > 4 ou Tempo da Protrombina > 24 segundos	1
Administração alteplase	1

Comumente o paciente queixa-se de dispneia há horas, dias ou semanas, intercalado com momentos de melhora. Isto reflete a natureza dinâmica entre a formação, fragmentação e lise dos trombos. Os achados histopatológicos confirmam as suas diferentes fases de organização, sendo os mais recentes dispostos proximalmente ao fluxo arterial pulmonar.

Como não é possível precisar a resposta à infusão do fibrinolítico numa doença cujos eventos tromboembólicos são dinâmicos, com diferentes fases de organização e massa trombótica elevada, o tratamento com a estreptoquinase apresenta algumas vantagens em relação ao r-tPA e TNK.

Por ser um regime de infusão lento e contínuo (entre 24 a 120 horas), proporciona um estado lítico permanente com redução progressiva da pressão da sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Esta é monitorada ao ecocardiograma 24/24h, interrompendo-se quando PSAP ≤ 40mmHg. (Figura 5)

Por vezes, o tratamento com r-tPA e TNK não promovem a redução pressórica desejada justificado pelo curto período de exposição do trombo ao fibrinolítico. O r-tPA é infundido em 120' e o TNK em bolus, "pouco tempo para tanto trombo".

A trombólise está indicada na vigência de hipotensão arterial (PAS ≤ 90mmHg), em casos selecionados de disfunção do ventrículo direito associado à elevação de biomarcadores (troponina e/ou BNP) e sinais de deterioração clínica (hipoxemia, taquicardia).<sup>15,16</sup>

Os distúrbios hemostáticos são mais pronunciados com a estreptoquinase, comumente com redução do fibrinogênio < 100mg/dL e demais fatores de coagulação. Não é um fármaco fibrino-específico e a hemostasia se restabelece entre um e três dias, tempo necessário para a ressíntese hepática destes fatores. Quando o fibrinogênio > 100mg/dL, inicia-se a anticoagulação oral.

A incidência de hemorragia intracraniana no tratamento fibrinolítico da embolia pulmonar ocorre entre 1-2% e as demais entre 6-8% dos casos.<sup>17</sup>

Reserva-se a trombectomia mecânica, cirúrgica ou mesmo ultrassônica (sob pesquisa clínica) quando houver contraindicação à terapia fibrinolítica.

### Acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVCI)

O acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVCI) é uma urgência neurológica. Com a obstrução arterial, a onda necrose progride de uma área central para outras mais periféricas, isquêmicas e ainda viáveis. A administração do r-tPA visa restabelecer o fluxo e salvar os neurônios da área isquêmica, minimizando-se as sequelas neurológicas.<sup>6</sup>

As principais causas do AVCI são: 1. Aterotrombótica (60%), secundária à rotura da placa e ateroma, 2. Embólica (20%) geralmente êmbolos provenientes das câmaras cardíacas esquerdas e grandes vasos da base e 3. Doença dos pequenos vasos (20%).

O único fibrinolítico aprovado é o r-tPA, baseado em um estudo randomizado e conduzido pelo Instituto Nacional de Doenças Neurológicas (NINDS) e supervisionado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH) há quase duas décadas.<sup>19</sup>

Embora não tenha demonstrado redução de mortalidade aos três meses e um ano de seguimento, houve significativa redução de suas sequelas neurológicas (40%). Em relação ao grupo controle, o risco de sangramento no sistema nervoso central foi de 6%, sem aumento da mortalidade.

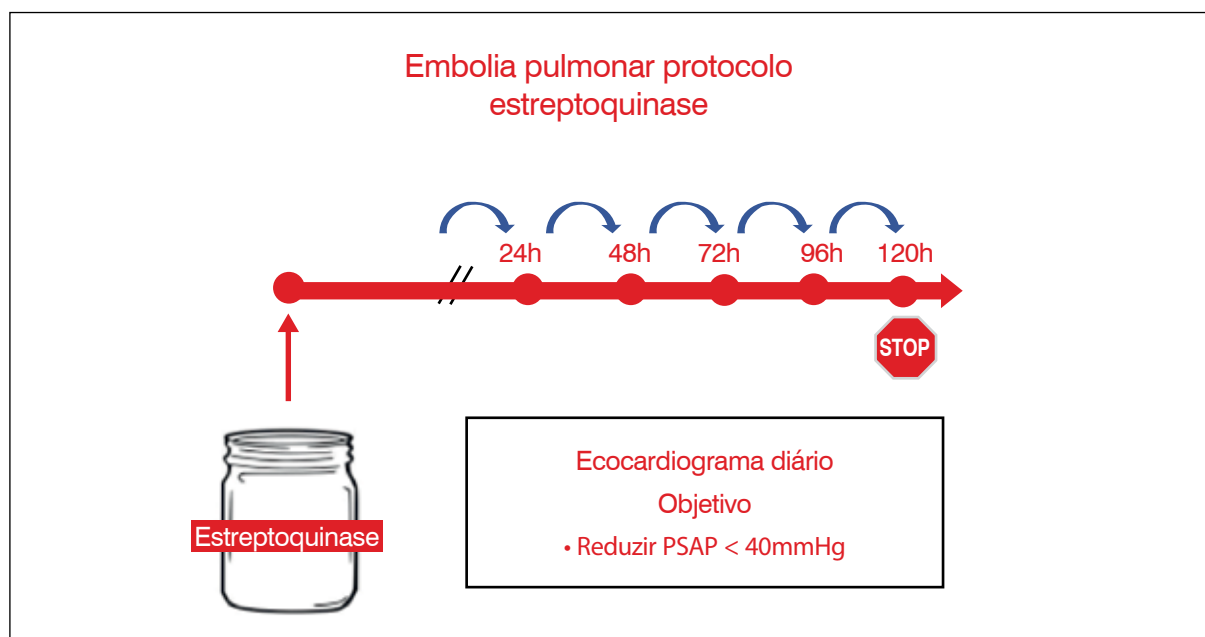


Figura 5. Infusão contínua da estreptoquinase, interrompendo-se quando PSAP < 40mmHg.



Está indicado nas primeiras 4½h do início dos sintomas venóclise periférica. Outros protocolos têm sido testados, inclusive TNK (0,4mg/Kg EV bolus) e trombectomia mecânica com *stents* específicos (entre 6-24h de sintomas) com bons resultados.<sup>20-22</sup>

A aspirina é administrada 24h após r-tPA e entre 24-48h naqueles não submetidos à trombólise. Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa estão contraindicados.

A tomografia computadorizada do crânio é obrigatória e realizada dentro de 20' da chegada do paciente ao pronto-atendimento (tempo porta-tomografia ≤ 20') e laudo emitido em 10' (tempo porta-laudo ≤ 30'). Confirmado o diagnóstico, o tempo porta-agulha não deve exceder 60'. Quanto mais precoce a infusão, melhores os resultados. (Figura 6)

A ressonância magnética (técnica difusão-perfusão) também poderá ser realizada identificando-se áreas isquêmicas ainda viáveis.

Alguns exames subsidiários são recomendados, p.ex., glicemia, eletrólitos, hemograma, troponina, coagulograma, função renal, função hepática, radiografia do tórax, ECG.

Os critérios de inclusão e os de exclusão para a terapia fibrinolítica são:

### Inclusão

- Idade ≥ 18 anos;
- Início dos sintomas ≤ 4½h;
- Confirmação tomográfica: ausência de sangramento, lesões expansivas, efeito de massa;
- Compreensão da família quanto aos riscos/benefícios.

### Exclusão

- AVCI com pouca sintomatologia (≤ 4 pontos na escala NIH);

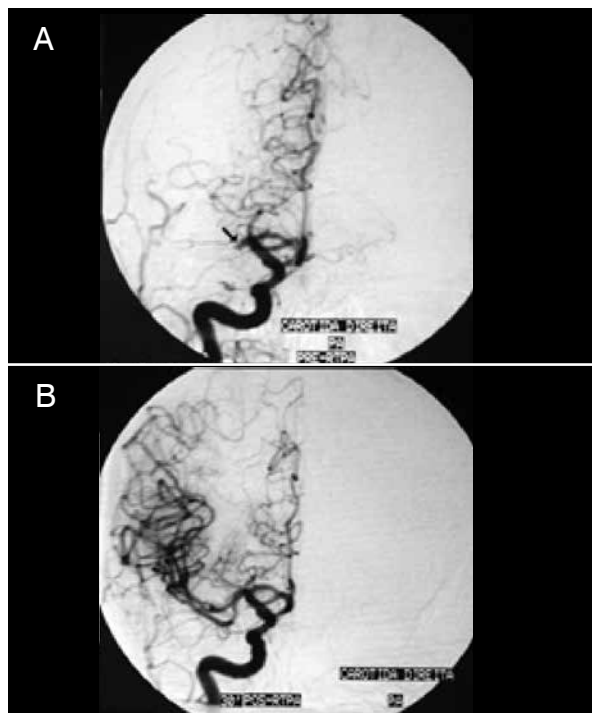


Figura 6. A. Oclusão tromboembólica da artéria cerebral média direita. B. Recanalização completa aos 30' da infusão de r-tPA

- AVCI com rápida melhora neurológica;
- História de AVCI ou trauma craniano < 3 meses;
- Cirurgia SNC < 3 meses;
- Endocardite;
- Hemorragia intracraniana progressiva;
- Sintomas sugestivos de hemorragia subaracnoide;
- Crise convulsiva no início dos sintomas;
- Anticoagulação plena com heparina, Warfarina (RNI > 1,7);
- Plaquetas ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>;
- Uso atual de antiagregante plaquetário (exceto aspirina);
- Uso de heparina terapêutica ≤ 48h (exceto TTPa normal);
- Novos anticoagulantes orais ≤ 48h (checar função renal);
- Glicemia ≤ 50mg/dL ou ≥ 400mg/dL;
- Cirurgia de grande porte últimos 14 dias;
- Sangramento interno ativo;
- Sangramento do trato urinário ou digestivo < 21 dias;
- Punção arterial em sítio não compressível < 7 dias;
- Suspeita de dissecação aórtica, carotídea ou vertebral;
- Infarto do miocárdio recente (entre 24h e 3 meses);
- PAS ≥ 185 e PAD ≥ 110mmHg sem resposta ao hipotensor;
- Escore NIH > 25 pontos.

O r-tPA deve ser administrado o mais breve possível, ainda no pronto-atendimento e encaminhado para vigilância neurológica e hemodinâmica na UTI.

Dose: 0,9 mg/kg (máximo 90 mg), sendo 10% bolo (1 min) + restante em 60'

### Cuidados no CTI

- Observação neurológica contínua;
- Monitorização cardíaca e pressórica;
- Evitar cateterização venosa central, punção arterial, sondagem vesical e nasogástrica;
- Controle pressórico seriado nas primeiras 24h:
  - 15/15min nas primeiras 2h;
  - 30/30 min nas próximas 6h;
  - 60/60 min até completar 24h;
- Manter PAS < 180 mmHg e PAD < 105 mmHg;
- Não administrar anticoagulantes ou antiplaquetários nas primeiras 24 horas da infusão do r-tPA;
- Realizar CT crânio 24h após r-tPA;
- Controle glicêmico (manter entre 140-180mg/dL).

### Tratamento das Complicações hemorrágicas

As complicações hemorrágicas no sistema nervoso central são prevalentes nas primeiras 24h e deve-se suspeitar naqueles com piora neurológica.

De forma geral, independente de sua indicação, os distúrbios da coagulação devem ser rapidamente corrigidos, especialmente aqueles correspondentes da escala BARC tipo 3.

Inicia-se com transfusão de crioprecipitado e plasma fresco, recompondo-se os níveis séricos do fibrinogênio e demais fatores da coagulação. Caso não haja controle adequado (raro), segue-se com a transfusão de plaquetas, antifibrinolíticos e concentrado de hemácias, conforme:<sup>23</sup>

1. Crioprecipitado: Transfundir 10 unidades – rico em fibrinogênio e fator VIII, cada unidade aumenta 10mg/dL o nível sérico do fibrinogênio. Repetir atingindo-se níveis > 100-150mg/dL, com segurança hemostática;
2. Plasma fresco: transfundir 2 a 4 unidades – rico em fatores da coagulação;

3. Plaquetas: transfundir uma unidade por aférese (se tempo de coagulação  $\geq 9'$ ) – objetiva reverter a disfunção plaquetária induzida pelo fibrinolítico, independente de sua contagem absoluta;
4. Ácido épsilon aminocapróico (Ipsilon®): antifibrinolítico, 4-5g em 60', repetir 1g/h até controle do sangramento;
5. Ácido tranexâmico (Transamin®) - 1g EV em 20'
6. Concentrado de hemácias: correção da anemia.

Na suspeita de hemorragia intracraniana, solicitar avaliação neurocirurgião, confirmação diagnóstica, correção da hemostasia e intervenção cirúrgica.

## CONCLUSÃO

Os fibrinolíticos mudaram a história natural das principais síndromes cardiovasculares agudas: infarto do miocárdio, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico além das obstruções artérias e venosas.

Devido ao receio de eventos hemorrágicos e inexperiência prática, tem sido subutilizado em vários serviços de emergência comprometendo o seu prognóstico. Somente campanhas educacionais e reestruturação dos processos poderão amenizar tal cenário.

Os eventos hemorrágicos são passíveis de tratamento, mais comuns com a estreptoquinase, revertendo-se com a administração de crioprecipitado e plasma fresco. Em casos selecionados adiciona-se transfusão de plaquetas, antifibrinolítico e concentrado de hemácias.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Weitz JI. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*. New York: Elsevier; 2019. p. 1822-45.
2. Chaplin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015; 29(1):17-24.
3. Plug T, Meijers JC. Structure-function relationships in thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(4):633-44.
4. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2015; Suppl 1:S98-S105.
5. Adiviriya, Khasa YP. The evolution of recombinant thrombolytics: current status and future directions. *Bioengineered* 2017;8(4):331-58.
6. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli – Ducci C, Bueno H. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
7. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of mortality and major morbidity from all randomized trials of more 1000 patients. *Lancet*. 1994;343(8893):311-22.
8. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993;342(8874):759-66.
9. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicéntrico estreptoquinase Repúblicas de América del Sur). *Lancet*. 1993;342(8874):767-72.
10. Jinatongthai P, Kongwatchapong J, Foo CY, Phrommintikul A, Nathisuwan S, Thakkinian A, et al. Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10096):747-59.
11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
12. Ben-Yehuda O, Redfors B. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium Bleeding definition: Towards a Standardized Bleeding Score. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2145-47.
13. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Eng J Med*. 2013;368(15):1379-87.
14. Brass LM, Litchman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the cooperative cardiovascular project. *Stroke*. 2000;31(8):1802-11.
15. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E, *Heart Disease*. New York: Elsevier; 2019. p. 1681-96.
16. Konstantinidis SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galié N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-80.
17. Konstantinides SV, Barco S, Kankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):976-90.
18. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage: A Meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(23):2414-21.
19. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
20. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611-22.
21. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1099-107.
22. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1573-82.
23. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aislu IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2015;24(1):6-46.