

ESTREPTOQUINASE MICROBIANA: AVANÇOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Data de aceite: 02/05/2024

Beatriz Peres Sanches

Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/8136129249721092>

Camila Cristina Valentim

Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/4739782763253079>

Giulia Mian Assi

Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/5860202998466274>

Janaina Mantovan

Departamento de Química e Bioquímica
Faculdade de Ciências e Tecnologia -
FCT/UNESP
Presidente Prudente-SP
<http://lattes.cnpq.br/0272355024260899>

Giovana Elika Silveira Bertoncini

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/4514648894619227>

Cristiani Baldo

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/7405984333346151>

RESUMO: As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de óbito e internações no Brasil, tornando essencial pesquisas que visam a busca de novos medicamentos para o tratamento e prevenção. A estreptoquinase, enzima produzida por bactérias do gênero *Streptococcus*, pertence à classe de medicamentos denominada fibrinolíticos, empregados no tratamento de infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo. Essa enzima é capaz de degradar a matriz de fibrina de trombos, causando sua dissolução. Além disso, os agentes fibrinolíticos têm resultado em um declínio nas taxas de mortalidade relacionadas à pessoas com doenças cardiovasculares. O tempo é crucial para o sucesso do tratamento, uma parcela dos indivíduos acaba falecendo antes de receber atendimento médico. Diante disso, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica do uso da estreptoquinase no tratamento da oclusão arterial aguda em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio e pós-cateterização.

PALAVRAS-CHAVE: estreptoquinase, agente fibrinolítico, tromboembolismo, infarto.

ABSTRACT: Cardiovascular diseases are currently one of the leading causes of death and hospitalizations in Brazil, making it necessary to study new medications for treatment. Streptokinase, an enzyme produced by *Streptococcus spp.*, belongs to the class of medications known as fibrinolytics, used in the treatment of acute myocardial infarction and thromboembolism. This enzyme degrades the fibrin matrix of a thrombus, causing its dissolution. The timing is critical for treatment success and a several individuals died before receiving medical attention. Therefore, this work aims to conduct a bibliographical review of the use of streptokinase in the treatment of acute arterial occlusion in patients post-acute myocardial infarction and post-catheterization.

KEYWORDS: streptokinase, fibrinolytic, thromboembolism, heart attack.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares, incluindo o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o tromboembolismo, são reconhecidas como as principais causas de óbito no Brasil, respondendo por quase 32% de todas as mortes e constituindo a terceira causa mais comum de internações no país. A compreensão dessas patologias e a busca por medidas preventivas e terapêuticas são essenciais para reduzir sua alta prevalência, mortalidade e morbidade. A estreptoquinase, uma enzima fibrinolítica, é amplamente empregada no tratamento do IAM e do tromboembolismo, resultantes da formação de trombos de coagulação sanguínea em vasos sanguíneos não lesados. Essa enzima desempenha um papel crucial na degradação da matriz de fibrina do trombo, convertendo o plasminogênio, uma pró-enzima inativa do sistema fibrinolítico, em plasmina, a enzima responsável diretamente pela trombólise, ou seja, pela dissolução do trombo. Desta forma, este capítulo objetiva realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso da estreptoquinase no tratamento da oclusão arterial aguda, característica do tromboembolismo, em pacientes após o infarto agudo do miocárdio e/ou procedimentos de cateterização.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) são classificadas como a principal causa de óbito e incapacidade, em mulheres e homens, no Brasil. A doença isquêmica do coração (DIC) foi considerada a primeira causa de morte no Brasil, principalmente infarto agudo do miocárdio, seguida pelo acidente vascular cerebral (AVC). Os principais fatores de risco (FR) associados a alta taxa de incidência das DCV entre os brasileiros são a hipertensão arterial sistêmica, a obesidade, o aumento do colesterol sérico e a glicemia de jejum elevada (OLIVEIRA; WENGER, 2022).

Além das medidas não-farmacológicas, como o controle do tabagismo e etilismo, estímulo ao exercício físico regular e incentivo a um estilo de vida saudável com a ingestão de alimentos menos calóricos, as medidas farmacológicas também são eficazes e devem ser aplicadas de acordo com a estratificação do risco cardiovascular. A terapia medicamentosa

promove redução de 36% na mortalidade, 27% na incidência de infarto do miocárdio e/ou AVC e melhora a qualidade de vida entre cardiopatas (COSTA *et al.*, 2021).

Segundo OPAS/OMS (2024), no mínimo três quartos dos óbitos no mundo por doenças cardiovasculares ocorrem em países de baixa e média renda, uma vez que, em muitos casos, o acesso da população é restrito em relação aos programas comumente promovidos pela atenção primária para a detecção, prevenção e tratamento precoce dos indivíduos expostos aos fatores de risco e/ou com alto risco cardiovascular. Assim, o tratamento das principais DCV inclui, principalmente, as intervenções não-farmacológicas, mas também envolve a terapia farmacológica, que refere-se principalmente aos fármacos empregados para a manutenção dos parâmetros relacionados aos fatores de risco, como hipertensão e hipercolesterolemia, abaixo dos limites tradicionais, a partir do uso de beta-bloqueadores, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e estatinas, por exemplo. Além disso, os tratamentos cirúrgicos também são uma opção, como a cirurgia de revascularização cardíaca e a angioplastia. No entanto, são escolhas de maior custo e menor acessibilidade (FINE, 2022; OPAS/OMS, 2024).

Assim, a pesquisa de tratamentos farmacológicos mais acessíveis e com menores efeitos adversos e a utilização de fármacos inovadores baseados em evidências científicas contribuem enormemente para uma maior perspectiva de cura e para o aumento da sobrevivência dos portadores de doença coronária (COSTA *et al.*, 2021; FERNANDES *et al.*, 2015).

ESTREPTOQUINASE: CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS E PRODUÇÃO MICROBIANA

A enzima estreptoquinase (EC 3.4.99.22) é produzida por bactérias do gênero *Streptococcus* β-hemolíticas pertencentes aos grupos A, C e G, principalmente os integrantes do grupo C, como as bactérias *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. A estreptoquinase apresenta sua atividade máxima em pH 7,5, ponto isoelétrico de 4,7 e massa molecular entre 44-50 kDa (JUNIOR, 2016; LUNARDI, 2011).

A estreptoquinase é uma enzima que apresenta estrutura molecular muito complexa, formada por 414 aminoácidos que formam uma cadeia polipeptídica. Por conta da sua alta complexidade molecular, pode resultar em toxicidade no organismo do paciente que realiza seu uso clinicamente, uma vez que as cepas produtoras são patogênicas. Portanto, estreptoquinases recombinantes estão sendo amplamente investigadas, impulsionadas não apenas pela baixa produtividade da enzima extraída das células de *Streptococcus*, mas também pela perspectiva de modificar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da enzima (JUNIOR, 2016; LUNARDI, 2011).

A estreptoquinase apresenta diversos domínios estruturais com propriedades funcionais específicas, conhecidos como domínio α (aminoácidos 1 ao 150), domínio β (aminoácidos 151 ao 287) e domínio γ (aminoácidos 288 ao 414). O domínio α proporciona

o reconhecimento da molécula de substrato, ou seja, do plasminogênio PG). O domínio β está relacionado à formação do complexo formado entre a enzima estreptoquinase e o plasminogênio (STK-PG), enquanto o domínio γ relaciona-se ao reconhecimento do plasminogênio (FERNANDES et al., 2015; LUNARDI, 2011).

Os estreptococos dos sorogrupos C e G de Lancefield exibem atividade de estreptoquinase sobre o plasminogênio humano e atividade proteolítica sobre a fibrina humana, o que pode ser correlacionado à patogenicidade e invasividade bacteriana, uma vez que impede a formação de coágulos na corrente sanguínea e, conseqüentemente, impede a restrição e facilita a disseminação sanguínea das bactérias. Sua principal função farmacológica é a conversão do plasminogênio (pró-enzima inativa do sistema fibrinolítico) em plasmina (responsável pela limitação do crescimento do coágulo sanguíneo através da degradação da matriz de fibrina), levando, assim à trombólise. (LUNARDI, 2011).

A enzima estreptoquinase é caracterizada como um biofármaco, produzido por técnicas biotecnológicas a partir de culturas de *Streptococcus* beta-hemolíticos (classificação feita de acordo com o padrão de hemólise resultante do crescimento do microrganismo no meio de cultura ágar sangue) dos grupos A, C e G. Um microrganismo do grupo C comumente utilizado é *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, no qual a secreção de estreptoquinase para o meio exterior é comunicado por um sinal de 26 aminoácidos (BABASHAMSI et al., 2009; BHARDWAJ et al., 2014).

O processo de produção ocorre através de um biorreator, caracterizado como um reator químico que catalisa reações utilizando enzimas ou células vivas, ou seja, é um equipamento que transforma a matéria-prima biológica, como as culturas de *Streptococcus* em produtos finais desejados (enzimas). Portanto, é utilizada uma técnica denominada de bioprocesso descontínuo alimentado, que consiste em fermentação bacteriana, com a adição constante de um ou mais nutrientes em um fermentador, onde os produtos dessa fermentação permanecem até o final do processo, de maneira descontínua enquanto o cultivo é realizado, em uma ou várias etapas. Vale ressaltar que o método descrito possui vantagens, como sua simplicidade de realização, alta efetividade para o aumento da produtividade e aumento da concentração da cultura, possuindo bom custo-benefício. No entanto, os riscos de contaminação são elevados (BANERJEE et al., 2004; FERNANDES et al., 2015; LUNARDI, 2011).

Para a purificação da enzima, são utilizados métodos cromatográficos. Esses métodos consistem na separação diferencial dos componentes de uma amostra baseados em características como tamanho da molécula e interações moleculares. Segundo Camponogara (2013), a purificação parcial é possível por precipitação com sulfato de amônio, diálise e colunas cromatográficas com uma matriz de DNA-celulose ou de carboximetil-sepharose (BABASHAMSI et al., 2009; CAMPONOGARA, 2013).

No entanto, a produção de estreptoquinase por fermentação é limitada devido à patogenicidade das cepas produtoras e baixa produtividade (JUNIOR, 2016; LUNARDI,

2011). Desta forma, a produção por tecnologias de engenharia genética é a principal forma de produção atualmente. A biomolécula recombinante é proveniente da exploração da tecnologia de DNA recombinante, para sua produção é necessário a expressão da proteína em bactérias *E. coli* (mais comumente empregada), utilizando genes de estreptoquinase isolados e de diferentes cepas de *Streptococcus*. Existem muitos estudos com o objetivo de atingir um DNA recombinante considerado bom e com objetivo de aprimorar os processos de fermentação, sendo que quase todos apresentam resultado positivo quanto ao interesse terapêutico da estreptoquinase (LUNARDI, 2011).

As principais empresas que produzem estreptoquinase são a Korea United Pharm, que apresenta sede no Vietnã e atua na área farmacêutica desde 2001; a Karma Pharmatech, que apresenta sede localizada em um dos principais centros biotecnológicos do mundo, em Marburg, Alemanha; a Stanex Drugs and Chemicals, cujo laboratório principal está localizado na Índia, sendo que seus principais produtos consistem em injetáveis e nutracêuticos; a Bharat Biotech que, assim como a Stanex, possui sede na Índia; e a MP Biomedicals, uma empresa fundada na Austrália e que possui um laboratório em São Paulo, Brasil.

ESTREPTOQUINASE NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A trombose pode ser caracterizada como uma massa solidificada ou trombo formado pela coagulação sanguínea na vasculatura ílesa. Assim, relaciona-se com a ativação excessiva do tampão hemostático ou processos hemostáticos normais, podendo ocasionar uma oclusão trombótica de um vaso posteriormente a uma lesão endotelial, o que envolve, então, alterações da parede vascular (lesão endotelial), das plaquetas (estase ou turbulência do fluxo sanguíneo) e da cascata de coagulação (hipercoagulabilidade sanguínea), caracterizada como a tríade de Virchow (KUMAR et al., 2010).

As lesões endoteliais resultam na exposição da matriz subendotelial que apresenta elementos altamente trombogênicos, o que possibilita a adesão e ativação de plaquetas mediada por colágeno, tromboplastina e o fator de von Willebrand, ocorrendo a liberação de trombina, que cliva o fibrinogênio circulante em fibrina, criando uma rede de fibrina, que recruta e ativa plaquetas adicionais. O infarto agudo do miocárdio pode ser caracterizado como uma área isquêmica causada pela oclusão do suprimento arterial ou da drenagem venosa devido obstrução de uma das artérias coronárias (nutrem o miocárdio), que resulta na redução ou cessação do fluxo sanguíneo para uma porção do tecido, resultando no aporte insuficiente de oxigênio e nutrientes para manter as necessidades metabólicas do tecido e ocasionando potencial morte celular (necrose) (KUMAR et al., 2010).

Conforme Mandelli *et al.* (2007), o tratamento mais eficaz das oclusões arteriais agudas por trombose de origem não-aterosclerótica é a intervenção cirúrgica direta e imediata sobre a artéria, com a correção da lesão arterial ou a retirada do trombo

instalado nesta. No entanto, o cateterismo cardíaco pode estar relacionado a complicações isquêmicas e vasculares, como a trombose, sobretudo os procedimentos que utilizam o acesso braquial e em especial nos pacientes cardiopatas isquêmicos e/ou com lesão do tronco da coronária esquerda. Desta forma, pode ser administrado agentes fibrinolíticos como a estreptoquinase, em altas doses, por via endovenosa, ou em baixas doses, por via intra-arterial, com auxílio de cateteres, como o tratamento da oclusão arterial aguda, sendo administrada por infusão. (MANDELLI et al., 2007; ROSSATO et al., 2007; STREPTASE, 2014). A estreptoquinase apresenta-se como um pó branco liofilizado a ser reconstituído em diluente adequado em frascos-ampolas contendo 250.000 UI, 750.000 UI ou 1.500.000 UI, o que resulta em uma solução para administração intravenosa (na veia) ou intracoronariana (na artéria coronária) (STREPTASE, 2014). Em todas as indicações para uso da estreptoquinase, necessariamente deve estar presente um profissional médico capacitado, em ambulância equipada com ECG para diagnóstico e monitorização contínua, e com equipamentos e medicamentos recomendados para uso em parada cardíaca (PIEGAS et al., 2015; STREPTASE, 2014).

Recentemente, a administração de estreptoquinase tem sido usado na forma de terapêutica fibrinolítica pré-hospitalar (administrada entre 30 minutos e três horas do início dos sintomas), na tentativa de reverter os processos que levam a não reperfusão, com pretensão de abreviar o tempo de isquemia miocárdica aguda e necrose muscular para, então, reduzir o tamanho do infarto do miocárdio, o que resulta na redução da mortalidade pré-hospitalar e intra-hospitalar e na redução de suas complicações imediatas e tardias, como a disfunção ventricular, o AVC e o reinfarto (MOURA et al., 2009; PIEGAS et al., 2015).

A utilização de estreptoquinase intravenosa associada a revascularização cirúrgica do miocárdio foi demonstrada por alguns autores como eficaz tratamento do infarto agudo do miocárdio, iniciado precocemente com relação a evolução do IAM e que também atua na estenose subjacente, promovendo a revascularização completa do miocárdio e demonstrando excelentes resultados em termos de morbimortalidade hospitalar e tardia (VEGA et al., 1991).

Segundo Mandelli *et al.* (2007), as complicações decorrentes do uso da estreptoquinase apresentam difícil previsão mediante avaliação laboratorial do paciente no transcorrer da sua infusão endovenosa. No entanto, comumente as complicações são de pequena magnitude, como o sangramento no local da punção arterial, que acometeu 56,25% dos casos e que foi resolvido facilmente por compressão do local da punção e suspensão da infusão. O risco de sangramentos na infância pode acometer outros locais, como evidenciado pelos casos de hemorragia cerebral e retroperitoneal. Ainda mais, quando administrada em associação a outros medicamentos, pode resultar em sangramentos espontâneos, em reações de hipersensibilidade e anafiláticas, febre e calafrios (FERNANDES et al., 2015; MANDELLI et al., 2007).

PERSPECTIVAS FUTURAS

No Brasil, as doenças cardiovasculares, como o infarto e o tromboembolismo, representam uma das principais causas de óbito, exigindo medidas preventivas e terapêuticas eficazes. Neste contexto, a enzima estreptoquinase desempenha um papel crucial no tratamento, degradando trombos sanguíneos. O cenário atual das doenças cardiovasculares no Brasil destaca a necessidade contínua de pesquisas e inovações para enfrentar os desafios associados a essas condições. Diante desse contexto, algumas perspectivas futuras podem ser consideradas, tais como pesquisas em terapias farmacológicas avançadas, como biomoléculas recombinantes, e aprimoramento da administração pré-hospitalar para reduzir complicações. A integração de tecnologias de diagnóstico, pesquisa em novos agentes fibrinolíticos e abordagens multidisciplinares são fundamentais. Além disso, garantir o acesso a tratamentos em países de baixa e média renda é essencial para enfrentar a prevalência dessas doenças.

REFERÊNCIAS

BABASHAMSI, Mohammad *et al.* Production and Purification of Streptokinase by Protected Affinity Chromatography. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**. v. 1, p. 47-51, 2009.

BANERJEE, Anirban *et al.* Streptokinase—a clinically useful thrombolytic agent. **Biotechnology Advances**. v. 22, p. 287-307, 2003.

BHARDWAJ, Shilpi *et al.* Streptokinase production from *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* SK-6 in the presence of surfactants, growth factors and trace elements. **Biotechnology Advances**. v. 22, p. 287-307, 2014.

CAMPONOGARA, Raphael Leite. **ESTUDO DE METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO DE ESTREPTOQUINASE EM PRODUTOS BIOFARMACÊUTICOS**. Orientador: Prof. Dr. Sérgio Luiz Dalmora. 2013. 56 p. Dissertação de Mestrado (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, Santa Maria - RS, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/5815/CAMPONOGARA%2C%20RAPHAEL%20LEITE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 11 jan. 2024.

COSTA, Letícia Rodrigues *et al.* O Redescobrimto do Brasil Cardiovascular: Como Prevenimos e Tratamos a Doença Cardiovascular em Nosso País. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio Branco - AC, v. 116, n. 1, p. 117-118, 2021. DOI <https://doi.org/10.36660/abc.20201295>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/JDGW77SwZ7Fp4Ld5RDvnrGS/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 jan. 2024.

FERNANDES, Andressa Rodrigues *et al.* PRODUÇÃO DO BIOFÁRMACO ESTREPTOQUINASE A PARTIR DE BIORREATOR. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa - RUEP**, Santos - SP, v. 13, n. 30, 2015. Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/507/u2016v13n30e507>. Acesso em: 11 jan. 2024.

FINE, Nowell M. **Doenças cardiovasculares**. Brasil: Manual MSD, 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-cardiovasculares/insufici%C3%A2ncia-card%C3%ADaca/f%C3%A1rmacos-para-insufici%C3%A2ncia-card%C3%ADaca>. Acesso em: 10 jan. 2024.

JUNIOR, Clóvis Dervil. **Validação de métodos cromatográficos para avaliação de estreptoquinase e correlação com o bioensaio**. Orientador: Dr. Sérgio Luiz Dalmora. 2016. 60 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas: Controle e Avaliação de Insumos e Produtos Farmacêuticos, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/17602>. Acesso em: 28 mar.2023.

KUMAR, Vinay *et al.* **Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro - RJ: Elsevier Editora Ltda., 2010. 4456 p. ISBN 978-85-352-3459-6.

LUNARDI, Juleane. **Produção da proteína recombinante estreptoquinase (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*) em biorreator utilizando diferentes estratégias de batelada alimentada**. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <https://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/1427/1/000431139-Texto%2bCompleto-0.pdf>. Acesso em: 31 mar.2023.

MANDELLI, Nilo César Barbosa *et al.* O uso da estreptoquinase no tratamento da oclusão arterial aguda pós-cateterização da artéria femoral em crianças com menos de 10 kg. **Jornal Vasculare Brasileiro**, Porto Alegre - RS, v. 6, n. 1, p. 42-49, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/4PvP6MdhGtK3TPYzqDSj4wz/?lang=pt>. Acesso em: 20 fev. 2023.

MOURA, Tatiana de *et al.* Estudo da ação da estreptoquinase e do alopurinol em retalhos cutâneos em ilha submetidos à isquemia prolongada: estudo experimental em ratos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo - SP, v. 55, n. 5, p. 601-5, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/YCKcDGgFXk7MLTc5R8xnd4g/?lang=pt>. Acesso em: 20 fev. 2023.

OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de; WENGER, Nanette Kasss. Considerações Especiais na Prevenção de Doenças Cardiovasculares nas Mulheres. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro - RJ, v. 118, n. 2, p. 374-377, 2022. DOI <https://doi.org/10.36660/abc.20220028>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/44tJZnKXmZMwCycQDTRSQ7n/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 jan. 2024.

OPAS/OMS. **Doenças cardiovasculares**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>. Acesso em: 10 jan. 2024.

PIEGAS, LS *et al.* V DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro - RJ, v. 105, n. 2, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/VPF5J5cmYSyFFfM8Xfd7dkf/?lang=pt>. Acesso em: 20 fev. 2023.

ROSSATO, Géderson *et al.* Análise das Complicações Hospitalares Relacionadas ao Cateterismo Cardíaco. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, Porto Alegre - RS, v. 15, n. 1, p. 44-51, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbci/a/KWNtjpwTtWBrfpbrd9LW9Tmg/?lang=pt>. Acesso em: 20 fev. 2023.

STREPTASE: pó liofilizado para solução injetável. Responsável Técnico: Ulisses Soares de Jesus. São Paulo: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos LTDA**, 2014. 1 bula de remédio. 12 p. Disponível em: <https://remediobarato.com/streptase-bula-completa--csl-behring-comercio-de-produtos-farmaceticos-ltda--para-o-profissional.html#>. Acesso em: 20 fev. 2023.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre - RS: Artmed, 2017. 962 p. ISBN 978-85-8271-354-9.

VEGA, Hermínio *et al.* Revascularização cirúrgica do miocárdio sem utilização do circuito extracorpóreo em pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados previamente com estreptoquinase intravenosa. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São Paulo - SP, v. 6, n. 3, p. 153-157, 1991. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/396DQfGkZKX5XyNRRNgBxXvh/?lang=pt>. Acesso em: 20 fev. 2023.