



Teste cutâneo intradérmico para avaliação da sensibilidade à estreptoquinase em pacientes previamente submetidos a tratamento trombolítico

Intradermal skin test for evaluation of streptokinase sensitivity of patients previously submitted to thrombolysis

Rafael Garani¹, Gustavo Silveira Graudenz^{1,2}, Celso Henrique de Oliveira^{1,3}

Resumo

Introdução: A estreptoquinase (STK) é descrita como sensibilizante e causadora de reações anafiláticas mediadas por IgE após reexposição a esta droga.

Objetivo: avaliar a sensibilidade à STK em pacientes previamente expostos ao medicamento.

Material e Métodos: foram realizados testes de puntura na concentração de 10.000 UI/ml e intradérmico (ID) na concentração de 1.000 e 100 UI/ml em doze pacientes previamente submetidos a trombólise para tratamento de infarto agudo do miocárdio e em grupo controle de 19 pacientes não previamente expostos ao medicamento.

Resultados: O teste de puntura foi negativo em todos os indivíduos testados. Quanto ao teste intradérmico, observou-se que todos os pacientes (100%) que previamente receberam a STK apresentaram positividade ao medicamento na concentração de 1.000 U/ml, sendo o teste no grupo controle, positivo nessa concentração em apenas 10,5% dos casos. Quando utilizada a concentração de 100 U/ml, o índice de positividade ainda manteve-se elevado no grupo estudado (71,4%), mas negativo em todos os pacientes do grupo controle. Esses resultados do teste ID foram significativamente maiores no grupo submetido à STK ($p < 0,0001$ e $p = 0,0003$, respectivamente para as concentrações de 1.000 U/ml e 100 U/ml; Teste Exato de Fisher).

Conclusão: O teste de puntura não demonstrou eficácia diagnóstica. Sugere-se através do presente estudo que o teste intradérmico para STK na concentração de 100 UI/ml (em detrimento da concentração usualmente preconizada de 1.000 UI/ml) e com leitura única após 15 min deva ser realizado para auxiliar a identificação de indivíduos sensibilizados em situações de emergência.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):147-150 estreptoquinase, trombolítico, alergia, anafilaxia, IgE

Abstract

Introduction: Streptokinase (STK) is reported as a potentially sensitizing drug that causes IgE mediated anaphylactic reactions after re-challenges in sensitized individuals.

Objective: to evaluate sensitivity to STK in previously exposed patients.

Material and Methods: prick and intradermal skin tests with different concentrations of STK were performed in twelve patients previously submitted to thrombolysis for treatment of acute myocardial infarction and 19 control patients without previous exposure to the drug.

Results: The prick test was negative in all tested individuals. Using the concentration of 1,000 IU/ml intradermal test (ID) was positive in all patients previously treated with STK but in 10.5% of the control subjects ($p < 0.0001$). In addition at 100 IU/ml the ID test was positive in 71.4% of previously treated patients and in no control subject ($p = 0.0003$).

Conclusions: Prick test was ineffective in the diagnosis of sensitization to STK. Besides the previously reported 1,000 IU/ml concentration it is suggested that intradermal test at the concentration of 100 IU/ml and at a 15-min reading was more effective to identify sensitized individuals in emergency cases.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):147-150 streptokinase, thrombolytic, allergy, anaphylaxis, IgE

Introdução

A estreptoquinase (STK) é um polipeptídeo enzimático de cadeia única com atividade trombolítica e peso molecular de 47 kDa produzido pelo estreptococo β -hemolítico do grupo C. O mecanismo de ação da estreptoquinase induz a ativação indireta do plasminogênio, formando um "comple-

xo ativador" estreptoquinase-plasminogênio, que transforma o plasminogênio circulante em plasmina com consequente desintegração da fibrina ligada ao coágulo, bem como a consumo do fibrinogênio circulante. A estreptoquinase portanto não possui ação seletiva sobre a fibrina, e produz um estado lítico sistêmico.

1. Hospital de Caridade São Vicente de Paulo, Jundiaí - SP, Brasil
2. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Brasil
3. Faculdade de Medicina, Universidade São Francisco, Bragança Paulista - SP, Brasil

Artigo submetido em 14.03.2005, aceito em 21.06.2005

Devido à origem bacteriana da estreptoquinase, são observados nos pacientes submetidos a tratamento trombolítico, respostas antigênicas causadas por anticorpos circulantes, que variam desde reações menores, como febre e reações urticariformes, até reações anafiláticas graves com hipotensão arterial, dispnéia, etc. Essas reações não são relacionadas à história prévia de atopia e podem ocorrer também tardiamente com febre, artralgia, mialgia, manifestações cutâneas e disfunção renal¹. Além das reações mediadas por anticorpos da classe IgE, em 5% a 10% dos pacientes pode-se observar quadro de hipotensão sistêmica, provocada provavelmente pela ativação do sistema complemento.

O diagnóstico de sensibilidade ao medicamento pode ser realizado por teste intradérmico com solução salina de STK a 1.000 UI/mL ou por método imunoenzimático (ELISA)¹. A resposta do teste cutâneo ocorre em 15 minutos e pode contribuir para a diminuição dos eventos adversos relacionados ao medicamento pela utilização associada de agentes anti-histamínicos e corticosteróides sistêmicos.

Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar a sensibilidade à estreptoquinase entre pacientes previamente submetidos a trombólise para tratamento de infarto agudo do miocárdio e comparar os resultados com grupo controle de pacientes com outras doenças e não previamente submetidos ao mesmo tratamento.

Pacientes e métodos

Durante os meses de janeiro e fevereiro de 2005, foram realizados testes de sensibilidade à STK em dois grupos distintos de pacientes atendidos no Hospital de Caridade São Vicente de Paulo (Jundiaí, SP). O primeiro grupo (STK) foi composto por doze pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos e com antecedente de infarto agudo do miocárdio, tratados com o trombolítico STK na dose de 1,5 milhões UI. Além desses critérios, todos os pacientes foram incluídos no estudo com intervalo mínimo de 30 dias e máximo de doze meses, após o tratamento trombolítico. O se-

gundo grupo (Controle) também foi composto por doze pacientes com doenças diversas e atendidos no mesmo serviço, de ambos os sexos e acima de 18 anos, sem nenhum antecedente de uso de trombolítico.

Os testes foram realizados utilizando-se a estreptoquinase (Streptonase[®], Ariston Indústria Química e Farmacêutica Ltda., lote 0408060, validade 08/2007) em diferentes concentrações na face volar do antebraço de cada paciente incluído no estudo. A sensibilidade imediata à medicação foi avaliada pelo teste de puntura (PT, concentração de 10.000 UI/ml) e teste intradérmico (ID, concentrações de 1.000 UI/ml e 100 UI/ml). As pápulas resultantes foram avaliadas após 15 min e 48 horas do teste, sendo consideradas positivas aquelas que apresentassem diâmetro maior ou igual a 3 mm para o teste de puntura ou um aumento do diâmetro acima de 2 mm da pápula inicial, para o teste intradérmico. Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo profissional para evitar variações. Os controles positivo e negativo foram realizados com cloridrato de histamina e soro fisiológico, respectivamente.

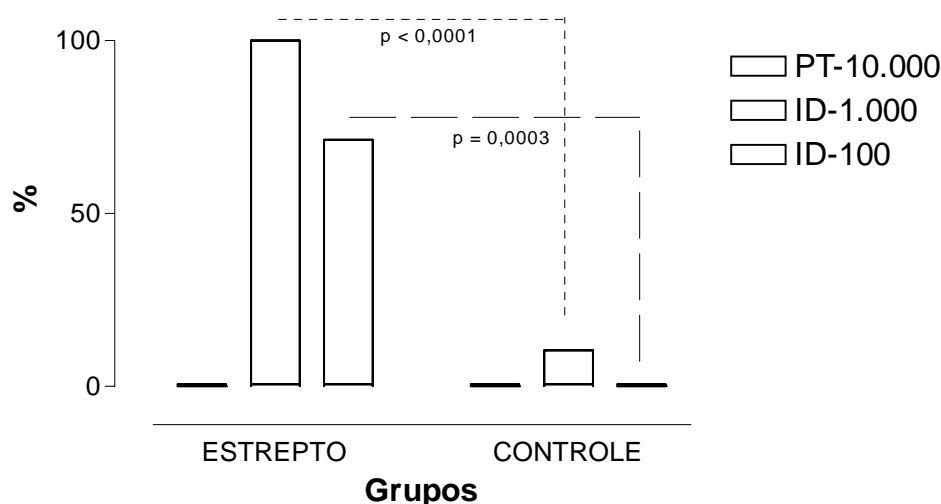
A análise estatística foi realizada utilizando-se o Teste t para avaliação da diferença entre sexos e idade nos grupos, e o Teste Exato de Fisher para comparação entre os resultados dos testes entre os grupos. O nível de significância foi de 5%. O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Universidade São Francisco.

Resultados

O grupo de estudo (STK) foi formado por doze pacientes (nove do sexo masculino) e com média de idade de 58,3 (variação de 42 a 73 anos). O grupo Controle foi formado por 19 pacientes (oito do sexo masculino) e com média de idade de 47,8 (21 a 88 anos). Não se observou diferença significativa entre os grupos.

A análise dos resultados do teste de puntura (10.000 UI/ml), demonstrou ausência de positividade em todos os pacientes testados, seja no grupo STK, seja no grupo controle, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos [Figura].

Figura - Testes cutâneos para avaliação da sensibilidade à estreptoquinase.



ESTREPTO = grupo de pacientes (n=12) com história prévia de utilização da estreptoquinase para tratamento trombolítico; CONTROLE = grupo de pacientes (n=19) não submetidos a tratamento trombolítico; PT-10.000 = teste de puntura na concentração de 10.000 UI/ml; ID-1.000 = teste intradérmico na concentração de 1.000 UI/ml; ID-100 = teste intradérmico na concentração de 100 UI/ml. Análise estatística realizada através do Teste Exato de Fisher. No teste de puntura, a diferença estatística entre os grupos não foi significativa.

O teste ID na concentração de 1.000 UI/ml, demonstrou positividade imediata (15 min) em dois pacientes (10,5%) do grupo controle e em apenas um (5,3%) após 48 horas. No grupo STK, houve positividade em todos os pacientes avaliados (100%) no teste imediato e em apenas um paciente (8,3%) na avaliação após 48 horas, diferenças essas significativas apenas na leitura de 15 min ($p < 0,0001$). Não foi observada correlação dos resultados obtidos aos 15 min e após 48 horas do teste.

O teste ID na concentração de 100 UI/ml, demonstrou ausência de positividade em todos os pacientes do grupo controle tanto na leitura de 15 min, quanto após 48 horas. No entanto, no grupo STK, houve positividade aos 15 min em 71,4% dos pacientes testados e negatividade em todos os pacientes testados na leitura de 48 horas. Esses resultados demonstraram diferença significativa entre o grupo controle e o de estudo apenas para a leitura de 15 min ($p = 0,0003$). Novamente, não houve correlação entre as leituras de 15 min e 48 horas do teste.

Não se observou diferença significativa no grupo de estudo quando comparada a positividade dos testes intradérmicos com 1.000 e 100 U/ml ($p = 0,12$).

Discussão

Em 1933, Tillet e Garner descreveram uma proteína exógena ativadora do plasminogênio - posteriormente chamada de "estreptoquinase", secretada pela maioria dos estreptococcos β -hemolíticos dos grupos A, C e G^{10,11}. Atualmente, é largamente utilizada no tratamento trombolítico de patologias trombóticas agudas, sobretudo o infarto agudo do miocárdio (IAM).

Dependendo do estudo, as reações alérgicas à STK ocorrem entre 1,6% e 18% dos casos, e podem apresentar-se clinicamente por reações consideradas menores como febre e reações urticariformes, até reações mais graves como anafilaxia com hipotensão arterial, dispnéia, etc^{1,9}. Saliencia-se que devido às indicações de sua utilização, a ocorrência de anafilaxia pode ser um agravante à patologia que se deseja tratar. A prevalência estimada de ocorrência de anafilaxia à STK é de cerca de quatro casos a cada 1.000 administrações². Em parte dos pacientes pode-se observar quadro de hipotensão sistêmica, provocada provavelmente pela ativação do sistema complemento⁷.

Sugere-se que as reações não sejam relacionadas à história prévia de atopia^{8,9}. Podem ainda ocorrer tardiamente com febre, artralgia, mialgia, manifestações cutâneas e disfunção renal, sintomas esses relacionados a reações idiossincrásicas e portanto, não alérgicas¹. Alguns estudos já demonstraram a presença de anticorpos específicos das classes IgE e IgG em testes *in vitro* e respostas positivas a testes cutâneos de sensibilidade imediata^{1,5,6}. Em vista disso, o diagnóstico de sensibilidade ao medicamento pode ser realizado por método imunoenzimático (ELISA)¹. No entanto, devido à urgência da necessidade de utilização do medicamento no caso de um IAM, esse teste é preterido em virtude do tempo necessário para a sua realização⁶. Utiliza-se então o teste intradérmico de leitura imediata, realizado com solução salina de STK a 1.000 UI/ml^{1,4,5}. O teste cutâneo portanto é útil e apresenta boa acurácia para identificar pacientes com risco de anafilaxia ao medicamento^{4,5,6}.

Estudo realizado por Tsang et al em 20.201 pacientes do braço randomizado do estudo clínico *The Global Utilization of Streptokinase and t-PA (Tissue Plasminogen Activator) in Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I)* avaliou a hipótese de que os pacientes com alergia à STK apresentariam maior mortalidade³. O estudo não evidenciou diferença significativa entre os pacientes alérgicos e não alérgicos ao medicamento nos itens 'patologia coronária', 'função ventricular esquerda', 'mortalidade' e 'complicações de sangramento'.

As evidências até o momento não demonstram a necessidade de utilização de drogas anti-alérgicas na rotina pré-tratamento a pacientes que irão receber estreptoquinase⁴. Pacientes com teste cutâneo positivo ao medicamento são potencialmente de risco para choque anafilático ou outras reações alérgicas. Sendo a administração de STK não formalmente contra-indicada, sugere-se a utilização de medicamentos anti-alérgicos, como corticosteróides sistêmicos e/ou anti-histamínicos, apenas nesses casos.

Embora utilizando um número reduzido de pacientes, o presente estudo demonstrou que o teste cutâneo por puntura não se mostrou efetivo, não devendo portanto ser realizado. Quanto ao teste intradérmico, observou-se que todos os pacientes (100%) que previamente receberam a STK apresentaram positividade ao medicamento na concentração de 1.000 U/ml, sendo o teste no grupo controle, positivo nessa concentração em apenas 10,5% dos casos. Quando utilizada a concentração de 100 U/ml, o índice de positividade ainda manteve-se elevado no grupo estudado (71,4%) e foi 100% negativo no grupo controle.

Não nos foi possível a realização de testes *in vitro* que pudessem confirmar a presença ou não de anticorpos IgE nos pacientes envolvidos no presente estudo. Essa avaliação poderia melhor identificar a presença de resultado falso-positivo no teste, desencadeado pelo recente contato com a STK.

Vale ressaltar que a leitura tardia (48 horas) de testes cutâneos com STK está relacionada a reações de hipersensibilidade tardia, e não aquela mediada por IgE, sendo o medicamento rotineiramente utilizado na avaliação da imunidade mediada por célula através de teste *in vivo*. Todos os resultados observados foram negativos, não demonstrando portanto sensibilização tardia dos voluntários.

Esses resultados demonstram que o teste cutâneo intradérmico para STK em indivíduos previamente expostos apresenta elevada positividade. Não se sabe se essa elevada positividade pode ser decorrente de resultado falso-positivo. Com intuito de diminuir a possibilidade de resultados falso-positivos naqueles pacientes que recentemente receberam a STK e que por ventura necessitem de nova administração da droga, sugere-se a realização de teste intradérmico na concentração de 100 U/ml. Esses resultados devem ser melhor avaliados, utilizando-se concomitantemente testes *in vitro*, para que se confirmem seus achados.

Conclusão

Apesar de não ter sido avaliada a sensibilidade imediata por outros métodos, sugerimos neste estudo, a realização do teste intradérmico para estreptoquinase na concentração de 100 UI/mL e com leitura única após 15 min para avaliação da sensibilidade imediata de pacientes previamente submetidos à terapia com o trombolítico. O teste de puntura não demonstrou eficácia diagnóstica.

Referências

1. Vervloet D, Pradal M. Drug Allergy. S-M Ewertt AB, Sundbyberg, Sweden; 1992:pp242.
2. The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:195-202.
3. Tsang TS, Califf RM, Stebbins AL, Lee KL, Cho S, Ross AM, et al. Incidence and impact on outcome of streptokinase allergy in the GUSTO-I trial. *Global Utilization of Streptokinase and t-PA in Occluded Coronary Arteries*. *Am J Cardiol* 1997;79:1232-5.
4. Tisdale JE, Stringer KA, Antalek M, Matthews GE. Streptokinase-induced anaphylaxis. *DICP* 1989;23:984-7.
5. Dykewicz MS, McGrath KG, Davison R, Kaplan KJ, Patterson R. Identification of patients at risk for anaphylaxis due to streptokinase. *Arch Intern Med* 1986;146:305-7.

6. McGrath KG, Patterson R. Anaphylactic reactivity to streptokinase. JAMA 1984;252:1314-7.
7. Lynch M, Pentecost BL, Littler WA, Stockley RA. Why do patients develop reactions to streptokinase? Clin Exp Immunol 1993 ;94:279-85.
8. Toquero J, Silva L. Allergic reaction to streptokinase. Rev Esp Cardiol 2001;54:1225.
9. Bednarczyk EM, Sherlock SC, Farah MG, Green JA. Anaphylactic reaction to streptokinase with first exposure: case report and review of the literature. DICP 1989;23:869-72.
10. Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. Exp Med, 1933;58: 485-502.
11. Christensen LR, MacLeod CM. A proteolytic enzyme of serum: characterization, activation and reaction with inhibitors. J. General Physiol 1945;28: 559-583.

Correspondência:
Celso Henrique de Oliveira
Av. Orosimbo Maia, 570 – 51
13010-918 - Campinas - SP - Brasil
Fone: 0XX-19-3233.5319
Fax: 0XX-19-3236.5759
E-mail: oliveira_ch@terra.com.br