

# Angioedema Relacionado ao Uso de Estreptoquinase

## Angioedema Related to the Use of Streptokinase

Daniela Camargo de Oliveira, Otávio Rizzi Coelho, Karen Paraschin, Natasha Rebouças Ferraroni, Ricardo de Lima Zolner

Faculdade de Ciências Médicas, Hospital das Clínicas (UNICAMP) - Campinas, SP

O angioedema é uma reação rara, aguda e potencialmente fatal, à estreptoquinase, devendo ser diagnosticada prontamente e tratada para garantir melhor prognóstico ao paciente. Descrevemos aqui o caso de um homem de 65 anos, que apresentou reação anafilática após o início de trombólise com estreptoquinase, sendo rapidamente tratado, permaneceu uma semana internado em Unidade de Terapia Intensiva.

*Angioedema is a rare reaction to streptokinase, acute and potentially fatal, which should be quickly diagnosed and treated to guarantee the best prognosis for the patient. We describe here the case of a 65-year-old man, who displayed an anaphylactic reaction after the beginning of thrombolysis with streptokinase, which was quickly treated, and remained hospitalized for one week in the Intensive Care Unit.*

Apesar da pouca discussão em literatura (referências mais recentes têm mais de 5 anos), ainda consideramos relevante a possível reação alérgica à estreptoquinase para nossa realidade social, na qual o uso da estreptoquinase continua sendo muito freqüente, tendo em vista seu custo e benefício.

Uma reação alérgica ou de hipersensibilidade a uma droga é definida como uma resposta imunológica a esta ou aos seus metabólitos que resulta em reação adversa do tipo B. Algumas vezes, o paciente pode ser alérgico a toda uma classe de droga, pois a base da resposta imunológica está em determinantes antigênicos comuns a estas, como a reação à estreptoquinase que apresenta anticorpos tipo IgG e IgE contra os antígenos do estreptococo do grupo Beta-hemolítico<sup>1</sup>.

Reações alérgicas à estreptoquinase são mais freqüentes que se imagina, porém a gravidade das mesmas é que não nos chama a atenção. No geral, alergias são prevalentes em 1,7 a 18% dos pacientes submetidos à trombólise com estreptoquinase, sendo estas não sistêmicas. A anafilaxia, propriamente dita, ocorre em 15:10000 pacientes (Dickewicz e cols<sup>1</sup> e estudo GISSI<sup>2</sup>) e caracteriza-se por uma reação aguda, com eritema difuso, prurido, urticária, angioedema, broncoespasmo, edema de laringe, hiperperistalse, hipotensão, arritmias cardíacas, anemia hemolítica, isoladas ou em conjunto. A maioria dos sintomas desenvolve-se rapidamente (5 a 30 minutos) após exposição.

### Relato do Caso

Paciente masculino de 65 anos, branco, natural e procedente de Campinas, encanador e eletricitista aposentado, casado. Procurou

espontaneamente o pronto-socorro do Hospital das Clínicas da Unicamp, em 6 de abril de 2002. Queixava-se de dores em cotovelo esquerdo aos esforços há um mês. Neste dia, apresentou, imediatamente após manter relação sexual com esposa, dor precordial em opressão irradiada para cotovelo esquerdo de início à 1 hora, sem outros sintomas acompanhantes. Ao ser atendido neste serviço, a dor mantinha-se há mais de 3 horas com as mesmas características prévias, com intensidade maior e com irradiação apenas para dorso. Às 3:20h, foi medicado com oxigênio em cateter nasal, ácido acetilsalicílico 200 mg, via oral, isordil 5 mg, sublingual, metoprolol 5 mg, intravenoso, antes de ser solicitada avaliação da cardiologia. O paciente apresentava história de tabagismo de um maço/dia (desde os 6 anos de idade), dislipidemia conhecida mas não tratada. Negou diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, precordialgia semelhante prévia, acidente vascular cerebral, sangramentos ativos, úlcera de trato gastrointestinal, trauma, uso de sildenafil, drogadição, asma, alergias.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, corado, hidratado, acianótico, anictérico, afebril, nutrido, eupnéico, consciente, orientado, o pulso mantinha freqüência de 76 bpm, a pressão arterial era de 150\100 mmHg.

A ausculta cardíaca revelou ritmo cardíaco rítmico, duas bulhas hipofonéticas com a segunda bulha abafada em foco aórtico e sopro diastólico +/6+ neste foco. A ausculta pulmonar não apresentava alterações (murmúrio vesicular presente simétrico, sem ruídos adventícios); ao exame de abdôme, notou-se fígado no rebordo costal direito linha hemiclavicular, ruídos hidroaéreos presentes, sem sopros ou massas. Pulsos presentes cheios, simétricos bilateralmente, sem edemas.

Foi realizada radiografia de tórax (no intuito de avaliar outras possíveis causas de dor torácica irradiada para dorso), que revelou área cardíaca pouco aumentada, sem alargamento de mediastino, com discreta congestão pulmonar. Eletrocardiograma com ritmo sinusal, bloqueio atrioventricular 1° grau, supradesnívelamento de

Correspondência: Daniela Camargo de Oliveira - Rua Joaquim Pinto de Moraes, 157 - 13092-370 - Campinas, SP -  
E-mail: damargo\_@hotmail.com  
Enviado para publicação: 10/02/2004 - Aceito em: 04/03/2005

segmento ST de 2 mm V1, 4 mm V2, 3 mm V4; com supradesnivelamento de segmento ST de 1 mm em DII, DIII e aVF (fig. 1).

Feito diagnóstico de síndrome coronariana com supradesnivelamento de segmento ST, infarto agudo do miocárdio de parede ântero-septal, iniciamos tratamento após 30 minutos da solicitação de avaliação da cardiologia (tempo para avaliação do caso e exames confirmatórios). Às 4 horas, paciente apresentava PA 130x90 mmHg, sendo iniciada trombólise com estreptoquinase 1500000 U intravenosa. Após infusão de 1/6 da dose do trombolítico, paciente evoluiu com rouquidão e obstrução nasal progressivas, o que aventou a hipótese de angioedema secundário ao uso da estreptoquinase. Foi suspensa imediatamente a infusão do trombolítico e realizada adrenalina 1 ml (da diluição de 1:1000) intravenosa em duas aplicações, com intervalo de 5 minutos entre si, mais 5 ml da solução de 1:10000; e hidrocortisona 1 g intravenosa. Paciente evoluiu rapidamente com dificuldade respiratória e sibilos, sendo submetido a intubação orotraqueal de difícil realização, devido a edema de glote e de cordas vocais com fácil sangramento local (atingiu saturação de 48% transitória por menos de 1 minuto). Apresentou hipotensão grave necessitando de droga vaso-ativa para reversão do quadro após intubação orotraqueal. Evoluiu, ainda, com edema de pálpebras, lábios e língua.

O paciente não apresentou sinais clássicos de sucesso da trombólise, mantendo os supradesnivelamentos após 2 horas da estreptoquinase e a curva enzimática teve pico de creatinofosfoquinase = 250 e fração MB = 85 mg/dl, com 15 horas do início da dor (fig. 2).

Mantido com tratamento orientado pela imunologia, com corticoterapia contínua (hidrocortisona 500 mg intravenoso 8/8h) por 3 dias e posterior esquema de retirada progressiva. Apresentou anemia hemolítica por ativação do complemento no choque anafilático, segundo análise do serviço de hematologia. Em 13/04/2002,

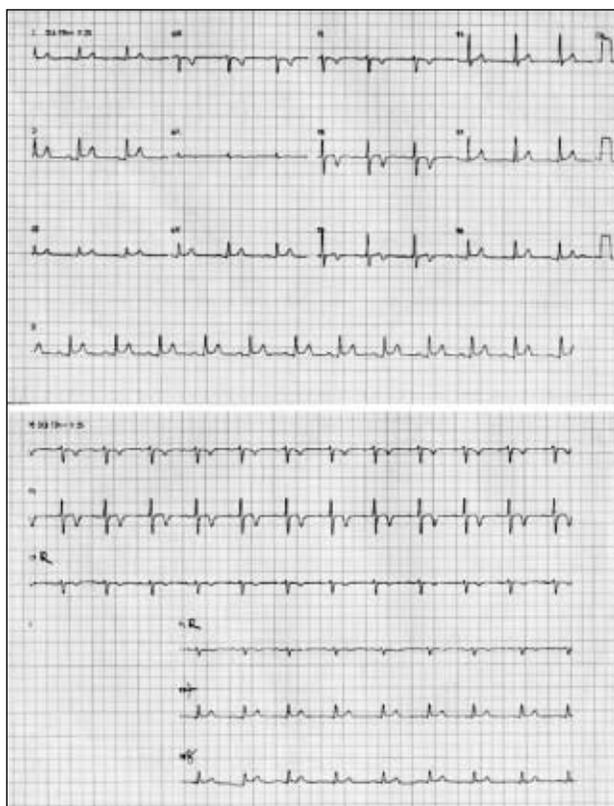


Fig. 1 - Eletrocardiograma de 16 derivações inicial - antes da trombólise.

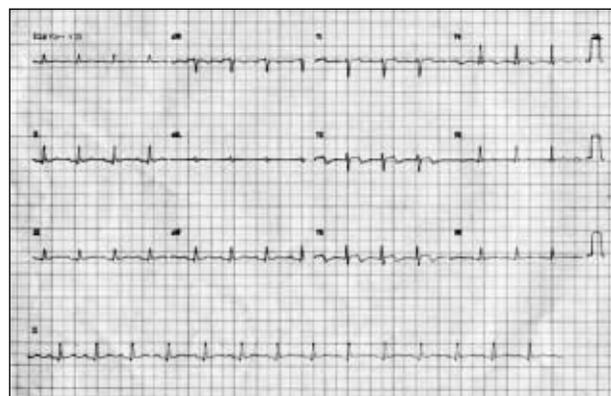


Fig. 2 - Eletrocardiograma de 12 derivações após a trombólise.

paciente evoluiu com extubação sem intercorrências, já apresentando-se sem edemas mucosos.

Ecocardiograma realizado em 18/04/2002 apresentou disfunção contrátil de ventrículo esquerdo com hipocinesia septal basal, média e apical e anterior apical, compatível com infarto ântero-septal, câmaras cardíacas com dimensões normais (aorta = 35 mm; átrio esquerdo = 36 mm; diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo = 48 mm; diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo = 27 mm; septo e parede posterior = 10 mm; fração de ejeção = 70%).

Em 19/04/2002, foi submetido a cateterismo cardíaco que revelou: artéria descendente anterior com obstrução de 70% em terço proximal; primeiro ramo diagonal com 70% ostial; artéria circunflexa com 40%; e coronária direita sem lesões; fração de ejeção de 81%. Em 13/05/2002, foi submetido a revascularização miocárdica (artéria mamária interna esquerda para descendente anterior, veia safena para primeira diagonal), sem intercorrências (fig. 3).

## Discussão

Uma revisão publicada no JAMA<sup>3</sup>, em dezembro 1997, enfatiza a importância do reconhecimento e orienta o manejo de pacientes com reações a drogas. Apesar das reações alérgicas à estreptoqui-

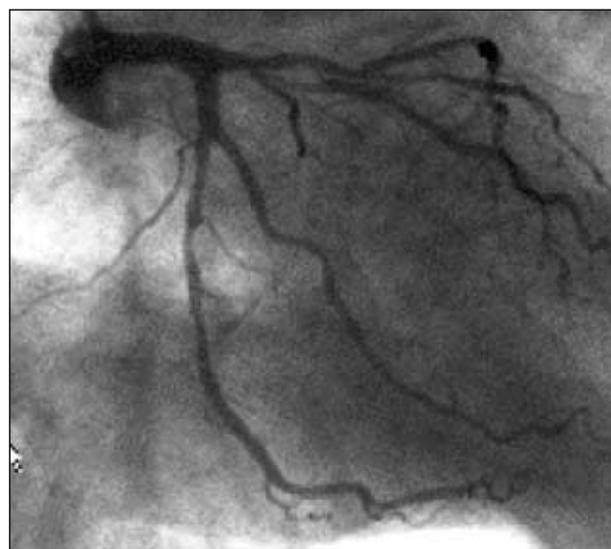


Fig. 3 - Angiografia coronária com estenose de 70% em coronária descendente anterior.



nase não serem tão frequentes, seu reconhecimento é também subótimo. Imaginamos que a não gravidade das reações mais frequentes contribui muito para este fato. Alergias leves (com reações cutâneas ou edemas leves de mucosas) são prevalentes em 1,7 a 18% dos pacientes submetidos à trombólise e a anafilaxia ocorre em apenas 15:10000 pacientes<sup>1,2</sup>. Apesar de raro, este tipo de reação não pode ser prevenido ou previsto, uma vez que testes cutâneos têm pouca eficácia em casos emergenciais (como os de infarto do miocárdio), sendo mais utilizados em poucos casos, por exemplo: protocolos específicos para situações de reações a drogas específicas; reações em vigência de tratamento com múltiplas drogas; e casos de pacientes com a necessidade de serem submetidos a novas exposições a agentes sabidamente alérgenos.

Uma reação alérgica ou de hipersensibilidade a uma droga qualquer pode ser definida como uma resposta imunológica a uma droga ou seus metabólitos que resulta em reação adversa. Muitas vezes, as reações alérgicas dependem de exposição prévia (sensibilização) ou de exposição prolongada, mas em outros casos o paciente pode ser alérgico a toda uma classe de droga, pois a base da resposta imunológica está em determinantes antígenos comuns a estas. O mais importante é que toda droga pode causar efeitos adversos.

Tendo em vista o número de pacientes acompanhados por cardiologistas em uso de polifarmácia por tempo prolongado, enfatizamos a importância dos médicos manterem-se atualizados em relação a reações adversas a drogas. Citando sua incidência nos Estados Unidos da América: ocorrem em 6 a 10% da população comum (estudos sugerem que reações à maioria das drogas utilizadas podem ocorrer em 1 a 3% dos pacientes que as utilizam)<sup>4</sup>, entre estes, 0,2 a 29,3% necessitam internação por esta causa. Entre os pacientes internados, esta incidência é maior: 15 a 30%, sendo que os registros de eventos fatais giram em torno de 1:10000<sup>3,5</sup>. Mortes associadas a drogas ocorrem em 0,01% dos pacientes cirúrgicos e em 0,1% dos pacientes clínicos (maior incidência de polifarmácia)<sup>3-6</sup>.

Estas estatísticas incluem todos os tipos de reação adversa, mesmo as do tipo A – comuns e previsíveis, que podem ocorrer com qualquer pessoa. Ocorrem em 80% dos casos de reações adversas, sendo resultado de reações farmacológicas conhecidas das drogas. Mas no caso de reação à estreptoquinase, deparamo-nos com uma reação que está enquadrada em reações adversas do tipo B – incomuns e imprevisíveis, conhecidas como intolerância, idiosincrasias, hipersensibilidade e alergias ou pseudoalergias. As reações alérgicas são imunologicamente mediadas, e têm as seguintes características: 1) ocorrem em um número pequeno de pacientes; 2) requerem exposição prévia à droga ou a um grupo quimicamente relacionado; 3) desenvolvem-se rapidamente após reexposição e 4) produzem síndromes comuns a reações imunológicas.

Fatores relacionados à droga utilizada podem aumentar o risco de reações imunológicas (alérgicas): drogas de maior peso molecular são mais propensas a desencadear reações imunológicas, mas drogas de pequeno peso molecular, após ligarem-se a proteínas carreadoras também podem desencadear tais reações. A presença prévia de anticorpos específicos não é preditora destas reações<sup>3</sup>. Ainda fatores relacionados ao paciente podem aumentar este risco (sexo feminino, presença de história de alergia a outros medicamentos de mesma classe, entre outros fatores).

As reações imunológicas a diversas drogas podem se apresentar clinicamente de diversas formas, abaixo rapidamente citadas<sup>3</sup>.

Envolvendo múltiplos órgãos: 1) anafilaxia: reação aguda e com risco de vida, consistente de eritema difuso, prurido, urticária, angioedema, broncoespasmo, edema de laringe, hiperperistalse, hipotensão, arritmias cardíacas, isoladas ou em conjunto. A anafilaxia se desenvolve rapidamente (5 a 30 minutos após exposição). Alguns autores reservam o termo apenas para reações mediadas por IgE, e classificam como reações anafilatóides as apresentações clínicas idênticas mediadas por IgG. Exemplos: anafilaxia, com uso de penicilina, ocorre em 0,01 a 0,05% dos pacientes expostos, com mortalidade de 400 a 800 pacientes ao ano; com uso de contrastes, ocorre em 4 a 13% dos pacientes, maior prevalência em mulheres; com ácido acetilsalicílico prevalecem reações asmáticas e reações mais leves cutâneas; outros exemplos são: estreptoquinase; protamina; inibidores de enzima de conversão; vancomicina, ciprofloxacina<sup>3</sup>.

2) Relacionadas com histamina: indistinguíveis de reações mediadas por IgE, com imediata hipersensibilidade de mastócitos. Exemplo com a vancomicina: síndrome do homem vermelho - dependente da dose e da velocidade de infusão - estímulo direto de mastócitos da pele.

3) Stevens Johnson e eritema multiforme<sup>3</sup>: erupção polimórfica e eritematosa causada por drogas em 10 a 20% dos casos (lesões simétricas, com preferência por extremidades, com lesões em alvo, rash cutâneo, urticária e vesículas. Nos casos de Stevens Johnson, ocorrem lesões mucosas - lesões de conjuntiva e a perda cutânea pode chegar a 10%. Metade dos casos são relacionados a drogas e a reexposição causa recorrência. Exemplos: sulfonamidas, anticonvulsivantes, antiinflamatórios não esteroidais e alopurinol<sup>3</sup>. A mortalidade chega a 5% e o envolvimento de órgãos piora o prognóstico. O uso de corticoesteróides precoce reduz a lesão de órgãos e melhora a sobrevida<sup>3</sup>.

4) Necrólise epidérmica tóxica: febre, perda de mais de 30% de superfície epidérmica e envolvimento visceral com mortalidade de 30%<sup>3</sup>. O tratamento é apenas de suporte e o uso de corticoesteróides parece não ser benéfico.

5) Síndromes de hipersensibilidade: causada com uso de anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) inicia-se após a primeira semana até 3 meses de introdução da droga e ocorre em 1/100 a 1/10000 dos pacientes. Febre, hepatite, nefrite, lesões cutâneas. Sintomas são interrompidos com a suspensão da droga<sup>3</sup>. Alopurinol e sulfassalazina também podem desencadear tais reações<sup>3</sup>.

6) Febre: mecanismo ainda desconhecido, apresenta eosinofilia e leucocitose. Cessa com 48 a 72 horas de suspensão do tratamento<sup>3</sup>.

Envolvendo apenas pele<sup>3</sup>: são as mais frequentes reações a drogas (entre os internados a incidência é de 1/1000). 1) Urticária/angioedema: ativação de complemento ou de mastócitos diretamente (opioides, dexam, polimixina, insulina, penicilina e soros heterólogos); 2) exantema maculopapular: eritema maculopapular simétrico em palmas e plantas ou em região de decúbito do paciente. Diagnóstico diferencial com infecções virais sempre; 3) dermatite de contato: sensibilização leva 5 a 7 dias, mas a reexposição causa a reação em 24 horas.

No caso descrito, fomos levados ao diagnóstico de reação anafilática secundária ao uso de estreptoquinase, pois o paciente apresentou a reação dentro do prazo mais curto, com angioedema, broncoespasmo, hipotensão, hemólise<sup>1</sup>.

Quanto à terapêutica, frente à anafilaxia relacionada à estrepto-

toquinase ou a qualquer outra droga, devemos fornecer oxigênio, preparação rápida de vias aéreas (mesmo procedimentos, como a cricotireoidotomia, devem ser indicados para manutenção de vias aéreas superiores do paciente, independente de ter recebido anti-coagulantes ou ter sido submetido a trombólise farmacológica<sup>7-9</sup>). O uso de epinefrina é sempre preconizado - ainda que em casos de infarto, sendo que, para casos leves, recomenda-se a dose de 300 a 500 mg (0,3 a 0,5 ml da solução de 1:1000) para aplicação subcutânea e repetida a cada 15 a 20 minutos, se necessário. Em crianças, 0,01 ml/kg de 1:1000 subcutânea a cada 15 a 30 minutos. Para casos graves com hipotensão a dose intravenosa é recomendada e deve ser de 0,1 mg (em diluição para 10 ml) a cada 5 a 10 minutos, até a infusão contínua de 1 mcg/minuto. A difenidramina intravenosa também deve ser utilizada na dose de 1 a 2 mg por kg até 50 mg em bolus. Metilprednisolona 1 a 2 g intravenosa em bolus pode impedir a fase tardia da anafilaxia, que ocorre em 6 a 12 horas<sup>8</sup>. No caso descrito, foram utilizados a adrenalina endovenosa, tendo em vista a gravidade do quadro anafilático, e o cortico-esteróide disponível na instituição no momento da urgência. Não foi utilizado o anti-histaminico no primeiro atendimento, mas a literatura orienta que este também seja utilizado. Tanto a difeni-

dramina quanto a dexclorfeniramina têm sido utilizadas em situações de reações a drogas com boa resposta. Ainda não há medida eficaz para prever ou para prevenir tais reações.

Em casos de pacientes com reações prévias à droga, devemos ter em mente que reações de pouca relevância clínica podem ser do tipo A, tendendo a não recorrer, sendo dose dependente podem ser bem administradas<sup>10</sup>. Reações mais intensas podem ser do tipo B e, nestes casos, a reutilização da droga e ou classe é contraindicada. Caso haja necessidade pode ser tentada a dessensibilização, mas não é eficaz na maioria dos casos. Dessa maneira, fica determinado que em pacientes com história de reação alérgica a estreptoquinase esta será sempre contraindicada, devendo ser utilizado outro trombolítico em caso de nova trombólise.

Apesar de pouco freqüente (15/10000)<sup>2</sup> e pouco citada em literatura (referências escassas e antigas), é necessário que os serviços de emergência estejam atentos para a ocorrência destes episódios de reação alérgica ao uso da estreptoquinase. O uso deste trombolítico ainda é muito freqüente em nosso meio, principalmente fora dos grandes centros urbanos, e como neste caso, somente o diagnóstico precoce permite que a rápida intervenção possibilite a recuperação do paciente.

## Referências

1. 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: 305-07.
2. GISSI. Effectiveness of Intravenous Thrombolytic Treatment in Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 1986; I: 397-401.
3. deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997; 278: 1895-1906.
4. Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *JAMA* 1968; 205: 645-7.
5. Faich GA. Adverse drug reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986; 314: 1589-92.
6. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA.* 1977; 237: 879-81.
7. Rawlins MD, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions.* New York, NY: Oxford University Press, 1991: 18-45.
8. Smith DL, deShazo RD. Drug Reactions. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. *Current Therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Mosby-Year Book Inc; 1996: 156-63.
9. Walls RM, Pollack CVR. Successful cricothyrotomy after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A report of two cases. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 188-191.
10. Anderson MV, deShazo RD. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reaction. In: Taylor RE, ed. *Difficult Medical Management.* Philadelphia, Pa: WB Saunders Co.; 1991: 25-31.