

Estreptoquinase - Streptodornase: Alergia Profissional

G. PALMA -CARLOS * - Lisboa - Portugal

RESUMO

A alergia profissional ao pó de Estreptoquinase-Estreptodornase (VARIDASA®) não tem sido referida na literatura desde abril de 1986, altura em que se retirou da composição do medicamento o Thimerosal (utilizado como conservante).

Neste estudo avaliam-se 4 doentes do sexo feminino, trabalhadoras da Indústria Farmacêutica, com idades compreendidas entre os 29 e os 57 anos e com 3 anos de exposição ao pó de "VARIDASA®".

Duas doentes referiam febre, tosse e mialgias 6 horas após a exposição, 1 doente (atópica e com teste cutâneo em Prick positivo à Estreptoquinase-Estreptodornase) referia crise de asma brônquica imediatamente após a exposição e a 4ª doente, também com teste cutâneo positivo ao enzima, referiu asma e rinite após a exposição ao pó de "VARIDASA®".

O teste de provocação realístico em dupla ocultação foi positivo em 3 doentes, com o aparecimento dos sintomas referidos e alteração espirométrica (obstrução das pequenas vias aéreas) em duas doentes.

Em nenhum dos casos se detectaram CIC nem variações das fracções do Complemento (C3, C4, C3Pa).

Os AA analisam e tentam explicar estes resultados por mecanismos imunológicos (IgE e/ou anticorpos precipitínicos) e num dos casos por uma activação não específica dos sistema do Complemento.

In this study we evaluated 4 women with ages between 29 and 57 years, and with 3 years of exposition to "Varidase" powder. Two patients had fever and myalgias about 6 hours after the exposition, another had bronchial asthma immediately after exposition (an atopic patient with positive prick skin test to enzyme extract) and the last one had nasal and bronchial symptoms after powder inhalation (with positive prick skin test to enzyme extract).

A double-blind inhalation test was positive in 3 patients (all had clinical symptoms and 2 had obstruction of peripheral airways).

CIC were not detected and there was no significant variation of C3, C4 and C3Pa.

The AA analyse and try to explain these results by immunological mechanisms (IgE and/or precipitin antibodies) or a non immunological activation of complement system.

INTRODUÇÃO

Desde Abril de 1986 que não têm sido referidos casos de alergia à VARIDASA®, nomeadamente em trabalhadores da indústria farmacêutica, altura em que se retirou da composição do medicamento o Thimerosal (etilmercúrio-tiosalicilato sódico-meritolato) utilizado neste caso como conservante, mas tendo numerosas outras aplicações tais como:

- Detecção de parasitas intestinais através do teste de meritolato formaldeído;
- Terapêutica da xeroftalmia;
- Preservação das preparações médicas biológicas;
- Melhoria da selectividade dos meios de cultura bacterianos;
- Técnicas de separação celulares;
- Preservação da vacina da Hepatite B, Pertussis e outras vacinas;
- Acção fungostática e antibacteriana;
- Ciliostático;
- Preservante dos concentrados hemáticos;
- Relaxamento do músculo liso vascular.

SUMMARY

STREPTOKINASE - STREPTODORNASE: OCCUPATIONAL ALLERGY

Allergy to Streptokinase-Streptodornase (Varidase R) powder in pharmaceutical workers has not been often reported.

* Unidade de Imunoalergologia e Serviço de Medicina III do H. S. Maria (Director Prof. A.G. Palma Carlos)

E para o qual estão também descritas numerosas reacções adversas:

- R. cruzada com a penicilina por funcionar com hapteno, tal como a penicilina;
- Sensibilização ao mertiolato em indivíduos que fazem reacções sistémicas a vacinas como a do tétano, p. ex.;
- R. de hipersensibilidade, quando usado como preservante de colírio;
- Alergias de contacto pós aplicação tópica no ouvido (40% de 142 doentes);
- Dermatites de contacto;
- Hemaglutininas (IgG) thimerosal dependentes, em sangue conservado;
- Em testes ADCC, inibição da actividade das células killer pelo thimerosal.

Os comprimidos de VARIDASA® são fabricados em Portugal desde há 7-8 anos, e cada comprimido de VARIDASA® oral contém 10.000 U de Estreptoquinase e 2.500 U de Estreptodornase, estando indicados na terapêutica de edemas associados a infecções ou traumatismos:

- Tromboflebitides agudas e crónicas; celulites; abscessos; sinusites; hematomas; contusões; bronquites; bronquiectasias crónicas; úlceras varicosas e de estase; entorses e fracturas e extracções dentárias e pericoronites.

A sua administração é contra-indicada em doentes com diminuição do plasminogénio ou fibrinogénio.

Não foram descritos, até à data, quaisquer efeitos secundários graves, associados à administração da VARIDASA® oral, aconselhando-se no entanto:

- Administração de antibióticos quando há infecção presente;
- Terapêutica cuidadosa dos doentes com conectivopatias;
- Se houver qualquer defeito de coagulação ou sinais de insuficiência hepática, que possam aumentar o tempo de coagulação, administrar com precaução;
- Ter em atenção que dada a origem estreptocócica do produto pode dar reacções alérgicas.

Foram enviados para estudo, à consulta de Imuno-Alergologia do HSM, 4 trabalhadoras da Indústria Farmacêutica, com diversas queixas clínicas relacionadas com a exposição profissional ao pó de VARIDASA®.

MATERIAL E MÉTODOS

Estas 4 doentes foram submetidas ao seguinte protocolo de estudo:

- 1 - História clínica
- 2 - Exame objectivo
- 3 - Testes cutâneos em Prick
- 4 - Exames analíticos de rotina:
 - Hemograma completo e V.S.; glicémia, ureia, creatinina; colesterol, triglicéridos, lípidios

totais; ionograma; proteínas totais e electroforese das proteínas; TGO, TGP, fosfatase alcalina.

5- Determinação da IgE total

6 - IgM, IgG, IgA.

7 - RAST pó, DPt, DF.

8 - C3, C4, CH50, Clq esterase.

9 - α_1 antitripsina.

10 - TAsO e PCR.

11 - Urina II e eventual urocultura com TSA

12 - Exsudado nasal com pesquisa de eosinófilos.

13 - Radiografia do tórax e dos seios perinasais.

14 - Provas funcionais respiratórias com prova de acetilcolina.

15 - Transferência alvéolo-capilar do CO

16 - Teste de provocação respiratória de tipo realístico, em dupla ocultação (2 amostras de placebo e 1 de produto activo), em internamento hospitalar.

Material utilizado para a realização de testes cutâneos em Prick:

- Estreptoquinase/Estreptodornase pó - MP80444

- Goma arábica pó - MP70783

- Corante amarelo n.º 6 pó - MP40677

- Varidasa pó

Material utilizado para a realização dos testes de provocação respiratória:

- Granulado PLACEBO:

- Lactose ----- 300g

- Corante FDC amarelo n.º 6 ----- 0,072g = 0,024%

- Granulado de VARIDASA (lote 6):

- Estreptoquinase/Estreptodornase 3,82g = 1,275%

- Fosfato de Cálcio Dib./Dih. 223,95g = 74,65%

- Amido de Milho 66,15g = 22,058%

- Goma Arábica, pó 4,13g = 1,374%

- Corante FDC Amarelo n.º 6 0,071g = 0,024%

- Estearato de Magnésio 1,88g = 0,627%

RESULTADOS

CASO I

História clínica:

M.C.F.N., 45 anos de idade, sexo feminino, trabalhadora na Indústria Farmacêutica desde há vinte e um anos.

Desde há mais ou menos três anos refere, cerca de três horas após exposição ao pó de VARIDASA®, com agravamento 6 a 8 horas após o início da exposição, o aparecimento de sintomas semelhantes a síndrome gripal, com mialgias, febre (38-39°C), náuseas (sem vómitos) e expectoração mucosa, que passava espontaneamente, algumas horas depois ou, após terapêutica com Ilvico®. Concomitantemente com estas queixas, referia disúria, polaquiúria e ardor à micção, que não tinham revelado infecção urinária, pelos testes analíticos realizados à urina.

Mora em casa nova, não húmida, dorme em colchão ortopédico, sem almofada; não tem animais domésticos.

A.P.: * Alergia de contacto aos metais, diagnosticada há vários anos.

* Hipertensão arterial medicada com clortalidona.

* Colectomia há dez anos.

A.F.: Sem interesse.

E.O.: Pele e mucosas normalmente coradas e hidratadas, escleróticas anictéricas.

Dermografismo positivo.

Orofaringe sem alterações.

A.C.: tons cardíacos puros.

A.P.: murmúrio vesicular

Testes cutâneos em Prick

Control +; lâ +; algodão +; pó +; DF +; DPT +; B2 +; B3+; B5 +; histamina ++++; corante amarelo +; goma arábica +; Estreptoquinase/Estreptodornase +.

Exames analíticos:

G.V.: $4,6 \times 10^6$; Hb: 13g/dl;

G.B.: $5,8 \times 10^3$ /ul; (N: 78; B:0; E:0; L:17; M:5);

V.S. 10mm/h;

Glicémia: 67mg/dl; ureia: 20mg/dl; creat.: 0,5mg/dl;

Ac. úrico: 2,7 mg/dl; col.: 140mg/dl; trig.: 107mg/dl;

Prot. totais: 7,9g/l; alb.: 47%; α_1 : 2%; α_2 : 12%;

β : 17%; γ : 22%;

Sódio: 136mEq/l; potássio: 3,8mEq/l;

TGO: 20U/ml; TGP: 15U/ml; fosf. alcalina: 28U/l;

IgG: 1670mg/dl; IgM: 239mg/dl; IgA: 421mg/dl;

C3: 90; C4:45,6; Clq esterase: 330;

CIC: DO - 0,22; %C4: 15; α_1 antitripsina: 170;

TASO: 200 U Todd;

RA teste: negativo;

PCR: negativo;

Urina II: ácida, 1015, sem elementos anormais;

Urina asséptica: negativa;

IgE total: 14,7;

RAST DPE: 0;

RX tórax:

Discreta acentuação do retículo em ambas as bases.

RX SPN:

Espessamento de tipo inflamatório da mucosa dos maxilares.

Exsudado Faringeo: Negativo.

Exsudado Nasal

Sem bactérias potencialmente patogénicas; pesquisa de eosinófilos negativa.

Provas funcionais respiratórias com prova de acetilcolina:

Função respiratória normal em repouso.

Hiperreactividade brônquica inespecífica, comprovada pela prova de acetilcolina a 2/100.

Transferência alveolo-capilar do CO: Normal

Teste de provocação respiratória de tipo realístico:

* Corante amarelo: negativo.

* Goma arábica: negativo.

Teste de provocação respiratória de tipo realístico em dupla ocultação:

* Placebo: negativo

* Produto activo: POSITIVO

- Sem alterações funcionais respiratórias até duas horas de exposição ao produto.

- Cerca de sete horas após a exposição, refere febre (39°C), mialgias e artralguas generalizadas, cefaleias supraorbitárias e náuseas que cedem rapidamente após a ingestão de paracetamol 500 mg.

O doseamento de CIC, C3, C4, IgG, IgA, IgM, em t0 e t1 (após exposição ao produto activo), não apresentam alterações.

Teste de provocação respiratória de tipo realístico em dupla ocultação e em internamento hospitalar:

* Placebo: negativo

* Produto activo: POSITIVO

- Cerca de seis horas após a exposição ao produto, refere tosse não produtiva, mialgias, febre ($38,5^\circ\text{C}$); a auscultação pulmonar revelava discretos ferveres crepitantes, em ambas as bases pulmonares, mais evidentes na base pulmonar esquerda.

Não houve qualquer repercussão funcional respiratória, quer do tipo obstrutivo, quer de tipo restritivo.

Houve completa remissão dos sintomas e sinais em doze horas.

CASO 2

História clínica:

M.F.E.B.S.R., sexo feminino, trinta e três anos de idade, embaladeira de produção na Indústria Farmacêutica.

Desde há mais ou menos três anos refere queixas, que surgem imediatamente à manipulação de Varidasa, e que consistem em tosse, com expectoração mucosa, sudção nocturna e disфонia. Nega febre, mialgias ou dispneia

A.P. * Há três anos refere um episódio de eczema da palma da mão direita, que cedeu com a aplicação tópica de corticóides. Fez testes cutâneos no Hospital Curry Cabral, e sabe que é alérgica a tomate, cebola, cenoura, borracha e a um metal (níquel ?) e ainda ao Antigripe (sic).

* Refere após exposição a vários medicamentos, diversas reacções:

- Eritromicina: epigastralguas e vómitos

- Loperamida: cólicas abdominais e diarreia sanguinolenta.

- Trimetoprim-sulfametoxazol: urticária

- Antigripe: palpitações e dispneia.

* Colectomia há cerca de ano e meio.

* Apendicectomia há nove anos.

A.F.: Sem interesse.

E.O.: Pele e mucosas normalmente coradas e hidratadas; escleróticas anictéricas.

Orofaringe: Sem alterações.

A.C.: tons cardíacos puros.

A.P.: murmúrio vesicular.

Testes cutâneos em Prick:

Control -: pó ++; DF +; DPt ++; B2 -: B3 +; B5 -: histamina +++; Lisaspin -: Goma arábica pápula 1,5mm; Estreptoquinase/Estreptodornase pápula de 4mm (cerca de 6-8h depois teve r. inflamatória sem ponteados hemorrágico e induração de $\pm 2,5$ cm); corante amarelo n.º 6 pápula de 1,5mm; Varidasa pápula de 1mm.

Exames analíticos:

G.V.: $4,8 \times 10^6$ /ul; Hb: 14,3g/dl; Ht: 44,5%;

G.B.: $5,3 \times 10^3$ /ul; (N:64; B:1; E:0; L: 29; M:6);

V.S.: 8mm/h;

Glicémia: 80mg/dl; ureia: 38mg/dl; creat.: 0,8mg/dl;

Ureia II: ácida, 1025, sem elementos anormais;

TASO: 200 U Todd;

IgG: 1260 mg/dl; IgA: 165mg/dl; IgM:105mg/dl;

IgE total: 17,4UI/ml;

Prot. totais: 7,8g/l; alb.:48%; α_1 : 3%; α_2 : 13%; β : 14%; γ : 22%;

RAST DPt: classe 2; RAST DF: classe 1; RAST Pó: 1

Exsudado Nasal : Negativo

Exsudado Faringeo: Negativo

RX Tórax:

Imagens escleronodulares na região apical esq.e adenopatia calcificada hilar esq., de natureza residual. Discreta acentuação do retículo em ambas as bases.

RX SPN:

Velado difuso dos seios maxilares e etmoidais.

Provas funcionais respiratórias com prova de acetilcolina:

Hiperreactividade brônquica inespecífica

Transferência alveolo-capilar do CO: normal

Teste de provocação respiratória de tipo realístico:

Produto activo: Positivo

- Após uma hora de exposição à VARIDASA® houve diminuição do DEM 25%-75% de 3,99 l para 3,00 l (diminuiu cerca de 25%), reversível com o Fenoterol, e sintomatologia clínica com tosse e expectoração mucosa.

Placebo: negativo.

CASO 3

História clínica:

G.J.A.D.L., sexo feminino, 57 anos de idade, embaladeira de produção da Indústria Farmacêutica há quinze anos.

Refere desde há 3 anos, após a manipulação da VARIDASA®, queixas semelhantes a síndrome gripal, cerca de uma hora após sair do emprego e que consistem em febre (39°C), cefaleias, mialgias, mal estar geral, obstrução nasal com rinorreia aquosa, tosse com expectoração mucosa, falta de ar (sic). Concomitantemente com estas queixas referia polaquíúria, disúria e ardor à micção.

Nega qualquer sintomatologia com o manuseamento de outros produtos, nomeadamente Provera, Minocin, Antigripe, Coricidil, entre outros.

Mora em casa nova, ensolarada, tem colchão ortopédico, almofada de espuma; não tem animais domésticos.

A.P.: * Seguida em consulta de Neurologia por neurose (sic) e medicada com Bromazepam e Maprotilina.

* Histerectomia pulmonar aos 32 anos.

* Tuberculose pulmonar aos 22 anos de idade.

A.F.: * História de bócio numa irmã.

* Pai falecido com T.P.

E.O.: Pele e mucosas normalmente coradas e hidratadas; escleróticas anictéricas.

Orofaringe ligeiramente hiperemiada.

A.C.: tons cardíacos puros.

A.P.: murmúrio vesicular.

Testes cutâneos em Prick:

control -: lã -: algodão -: M2 -: M5 -: M6 -: pó -: DF -: DPt -: Histamina ++; Estreptoquinase/Estreptodornase-; corante amarelo -: Goma arábica -: Varidasa -.

Exames analíticos:

G.V.: $4,6 \times 10^6$ /ul; Hb: 14,3g/dl; Ht: 42,2%;

G.B.: $4,8 \times 10^3$ /ul; (N: 62; B: 2; E: 0; L: 34; M: 2);

V.S.: 2mm/h

Glicémia: 110mg/dl; ureia: 33mg/dl; creat.: 0,7mg/dl;

Prot totais: 7,8g/dl; alb.: 57,8%; α_1 : 2,56%; α_2 : 8,85%;

β : 14,9%; γ : 15,9%; IgE total: 22;

RAST DPt: 0;

IgG: 1320mg/dl; IgA: 362mg/dl; IgM: 148mg/dl;

C3: 167; C4: 58,5; C3Pa: 24;

CIC: negativo.

Ureia II: ácida, 1019, sem elementos anormais.

Exsudado Faringeo: negativo

Exsudado Nasal:

Stafilococo Aureus, coagulase +, sensível à Tetraciclina.

RX SPN:

Diminuição da permeabilidade dos seios frontais, maxilares e células etmoidais (opacificação mais acentuada do seio maxilar esquerdo).

RX Tórax:

Placa de ateroma na crosse da aorta. Discreta acentuação do retículo em ambas as bases.

Provas funcionais respiratórias:

Volumes pulmonares dentro da normalidade. Débitos expiratórios máximos parciais a baixos volumes pulmonares moderadamente diminuídos.

Prova de Acetilcolina:

Hiperreactividade brônquica inespecífica.

Teste de provocação respiratória de tipo realístico em internamento hospitalar:

- Produto activo: negativo

- Placebo: negativo

Transferência alveolo-capilar de CO: normal

CASO 4

História clínica

M.A.B.O.G., sexo feminino, vinte e nove anos de idade, trabalhadora na Indústria Farmacêutica em embalagens e zona estéril há 10 anos.

Desde há dois anos que refere dispneia com pieira, tosse e expectoração espessa e esverdeada, rinorreia aquosa e temperaturas subfebris vespertinas acompanhadas por mialgias, astenia e adinamia. Refere ainda polaquiúria e ardor à micção. Melhora espontaneamente em dois-três dias ou após medicação com Constipal® ou Antigripe®. Relaciona quase sempre estes sintomas com os dias em que se manipula a VARIDASA®. No entanto, estando na zona de embalagem, desencadeia os mesmos sintomas quer esteja ou não a manipular a Varidasa e trabalhando sempre com duas máscaras.

Refere ainda o aparecimento dos sintomas acima citados após ingestão de VARIDASA® por lesão do joelho (os sintomas surgiram logo após a ingestão do segundo comprimido de VARIDASA®).

Mora em casa nova, não húmida, tem colchão ortopédico, almofada de espuma; não tem animais domésticos.

A.P.: * Desde há quinze anos tem queixas de obstrução nasal e rinorreia aquosa, sobretudo no Inverno.

A.F.: Sem interesse

E.O.: Pele e mucosa normalmente coradas e hidratadas; escleróticas anictéricas.

Orofaringe sem alterações.

A.C.: tons cardíacos puros.

A.P.: murmúrio vesicular

Testes cutâneos em Prick

Control -; lâ -; algodão -; pó -; DF -; DPt -; B2 -; B5 ; histamina pápula de 8mm; Estreptoquinase/

/Estreptodornase pápula de 4x3mm; corante amarelo-; goma arábica -; Varidasa -.

Exames analíticos

G.V.: 4,47x10⁶/ul; Hb: 14,6g/dl; Ht: 42,7%

G.B.: 9,5x10³/ul; (N: 59; B: 1; E: 0; L: 38; M: 2);

V.S.: 7mm/h

Glicémia: 87mg/dl; ureia: 38mg/dl; creat.: 0,7mg/dl;

Prot. totais: 7,2g/dl; alb.: 57,7%; α_1 : 3,45%; α_2 : 9,78%;

β : 14%; γ : 15%; α 1 antitripsina: 171; TAsO: 300;

IgE total: 178; RAST DPt: 0;

IgG: 975mg/dl; IgA: 238mg/dl; IgM: 125mg/dl;

C3: 130; C4: 26,8; C3Pa: 29,8; CIC: negativo

Exsudado Faringeo: negativo

Exsudado Nasal: negativo

Rx SPN

Mucocelo no seio maxilar esquerdo. Espessamento de tipo inflamatório da mucosa de revestimento do seio maxilar direito. Hipoplasia de ambos os seios frontais.

Rx Tórax

Discreta acentuação do retículo em ambas as bases.

Provas funiconais respiratórias com prova de Acetilcolina

Discreta Hiperreactividade brônquica inespecífica.

Transferência Alveolo-Capilar do CO: normal

Teste de provocação respiratória de tipo realístico em internamento hospitalar

- Produto activo: POSITIVO

- Cerca de sete horas após exposição à VARIDASA®, refere mialgias, obstrução nasal, rinorreia aquosa, tosse seca, mialgias e febre (T. axilar: 37,6°C), cefaleias frontais, náuseas e vômitos. Não houve qualquer alteração dos parâmetros ventilatórios; a auscultação cardiopulmonar não sofreu alterações.

- Placebo: negativo

VARIDASA: 4 CASOS CLÍNICOS (Resumo)

	CASO I	CASO II	CASO III	CASO IV
• CLÍNICA	Febre: mialgias; tosse; expectoração queixas urinárias.	Disfonia tosse e expectoração	Febre: mialgias; rinite tosse e expectoração	Febre: mialgias; tosse; expectoração dispneia; pieira; rinorreia aquosa; queixa urin.
• TEMPO DE EXPOSIÇÃO	3 - > 8h	Imediata	6 - > 8h	6 - > 8h
• ATOPIA	Neg.	Sim	Não	T.C. neg. Reinite ± 15 A
• T.C. ESTREPQ/D.	Neg.	Pos. (R. Inflam. Semitardia)	Neg.	Pos.
• HIPERREACT. BRONQ. INESP.	Sim	Sim	Sim	Sim
• TESTES DE PROVOCAÇÃO	Positivo (7h)	Positivo (1h) diminui DEM 25-75	Negativo	Positivo (7h)
• EXAME OBJECTIVO	Febre Fervores Crep. bases	Tosse e expectoração	Sem alterações	Febre Obst. nasal Rinorreia

DIAGNÓSTICO

ALVEOLITE

ASMA

RINITE + ASMA

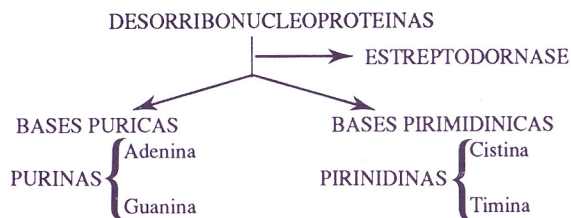
DISCUSSÃO

Quer a Estreptoquinase quer a Estreptodornase provêm do estreptococo β Hemolítico do grupo C:

Estreptoquinase - quinase extracelular que produz rápida lise dos sedimentos sólidos dos exsudados purulentos

UMA UNIDADE INTERNACIONAL DE ESTREPTOQUI- NASE, é a quantidade necessária para formar a partir do plasmogénio, plamina suficiente para lisar um coágulo standard de fibrina em 10 min. a 37°C.

Estreptodornase - é uma desoxirribonualase estreptocócica que despolimeriza as desoxirribonucleoproteínas e o ácido desoxirribonucleico presente nos exsudados.



Mecanismos de acção da Estreptoquinase- Estreptodornase:

- 1 -Inibição reversível da migração leucócita (Neutrófilos) que é dose-dependente.
- 2 - Os Linfocitos não são afectados.
- 3 - Gama globulinas.
- 4 - os mediadores da fase aguda da inflamação
- 5 - ANTAGOMISMO PLAMINA - QUININA

Segundo o esquema:

Estreptoquinase

ANTIGENICIDADE:

- A perda de eficácia da Estreptoquinase por ligação a anticorpos precipitantes pode alcançar 20% da dose administrada.

- AC. anti-estreptoquinase estão presentes praticamente em todos os que tiverem infecção estreptocócica ou que receberam tratamento com Estreptoquinase - complexos inactivos Ac-Sk.

- Estes anticorpos precipitantes são IgG.

- Níveis máximos de Ac. ao 6º dia (administração diária) que se mantêm até 12 dias após se ter parado a administração.

- Potencialmente a administração de Estreptoquinase pode desencadear uma reacção Ag-Ac. cuja intensidade dependerá do título de Ac. presentes e da velocidade de administração da Estreptoquinase.

- No local de administração (Im.) pode surgir uma reacção de Arthus.

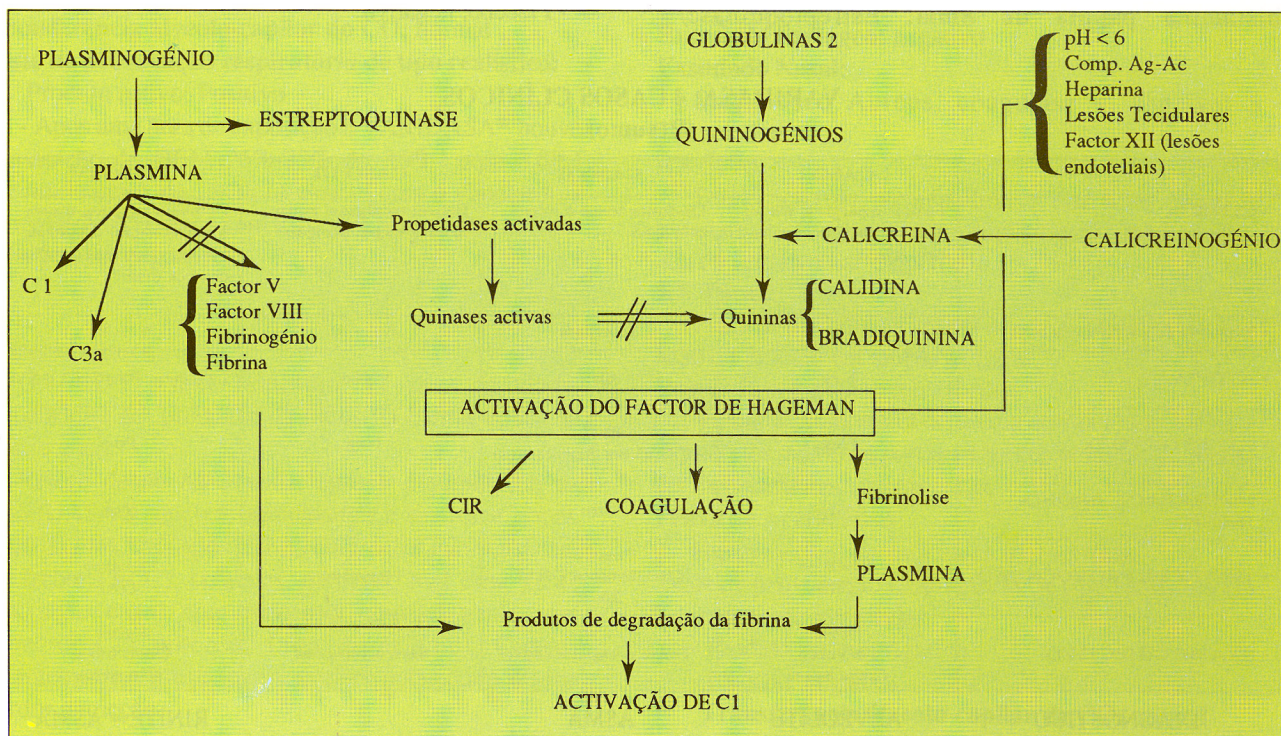
ELIMINAÇÃO:

- Anticorpos (+ rápida).

- Excreção renal - ao administrar-se Estreptoquinase oral em quantidade considerável, detecta-se um aumento da actividade proteolítica na urina (o que pode explicar as queixas urinárias de duas doentes).

SENSIBILIZAÇÃO:

Embora não esteja descrito qualquer mecanismo de sensibilização em relação à Estreptoquinase, estão descritos para outros enzimas proteolíticos, nomeadamente para o Bactisubtilis (utilizado na indústria de detergentes), dois tipos possíveis de sensibilização:



1 - **Tipo reagínico**, com testes cutâneos positivos em I e presença de IgE específica, manifestando-se clinicamente por **Asma**, **Rinite** e ou **Conjuntivite** (onde se poderiam incluir as doentes n.ºs 2 e 4).

2 - **Tipo precipitínico**, manifestando-se por um quadro clínico de **Alveolite Alérgica Extrinseca** (ou **Pneumonia de Hipersensibilidade**) que se caracteriza por:

- aparecimento semi-tardio dos sintomas nas formas agudas.

- Positividade semi-tardia dos testes cutâneos e de provocação.

- Anticorpos precipitantes (IgG, IgM), cujo significado patogénico não está estabelecido.

- Presença de CIC.

- Diminuição de complemento sérico.

- Obstrução das pequenas vias.

- Em casos mais graves, diminuição da transferência alvéolo-capilar do CO.

- Anátoma - patologicamente caracteriza-se por vasculite, presença de imunoglobulinas e complemento nas biópsias pulmonares.

Neste 2º caso (Tipo Precipitínico), poder-se-ia incluir a doente n.º 1. No entanto, como nessa doente não se verificou a existência de CIC nem qualquer alteração das fracções do complemento sérico, podemos ainda pensar numa activação local do complemento pela via alterna, por factores não imunológicos (vidé quadro n.º I), a qual pode explicar certas alveolites sem precipitinas, denominadas Micotoxicoses, como as descritas para a poeira do feno bolorento: os esporos do *Micropolyspora faeni* podem activar a via alterna do complemento, ou as actinomicetas termófilas serem rapidamente fagocitadas pelos macrófagos alveolares, desencadeando a secreção de produtos de clivagem do complemento (C3a, C5a, C5, C6, C7), os quais recrutariam leucócitos, instalando-se um processo de auto-activação dos macrófagos alveolares, os quais estimulariam a proliferação e síntese de colagénio nos fibroblastos.

CONCLUSÃO

As quatro doentes apresentam hiperreactividade brônquica inespecífica (Prova de Acetilcolina positiva).

Em três das quatro doentes estudadas confirmou-se, através de métodos de diagnóstico "in vivo" (Testes cutâneos e Testes de provocação respiratória de tipo realístico), a existência de alergia ao pó de VARIDASA®, a qual se manifestava clinicamente por alveolite alérgica extrínseca numa doente e por asma de tipo reagínico, com ou sem rinite, em duas doentes.

Em nenhuma das doentes se detectou alterações nos gases do sangue nem da transferência alvéolo-capilar do CO, pelo que ainda não são portadoras de doença irreversível.

Numa doente, os testes cutâneos e de provocação foram negativos, mas detectou-se a existência de redução do calibre das pequenas vias aéreas, bem como de hiperreactividade brônquica, pelo que se considera que qualquer destas quatro doentes deve ser afastada do contacto com o pó de VARIDASA®.

BIBLIOGRAFIA

- Brooks, Stewart M, Occupational Asthma. in: Weiss FB, Segul MS, Stein M, eds. *Bronchial Asthma Mechanisms and Therapeutics*. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1989; 461.

- Dykewicz, MS, Patterson R, Serum sickness from streptokinase, *Am Heart J*. 1986; 115 (6): 1338-9

- Fink, Jordan N, Hypersensitivity Pneumonitis. In: *Allergy*, Kaplan AP, edit., Churchill Livingstone, 1985; 525.

- Gervais, P, Asthmes Dus a Desmacromolecules Simples. In: *Allergologie et ecologie*, Gervais P, edit., Mason, 1976; 99.

- Molina, Cl, Brun, J, Roux, D, Alveolites Allergiques Extrinsèques. In: *Allergologie*, Charpin J, edit, Flammarion, 1986; 770.

- Palma-Carlos, AG, Doenças alérgicas Respiratórias Profissionais. In: *Asmas Profissionais - Guia Prático*, Gervais P e Palma-Carlos, AG, edit, Publicações Ciência e Vida, Lda, 1981; 31.

- Sendele, D D, Chemical Hypersensitivity Reactions, *Int Ophthalmol. Clin.*, 1986; 26 (1): 25-34.

- Tosti, A, Melino M, Bardazzi F, Systemic Reactions Due to Thiomersol. *Contact Dermatitis*; 1986; 15 (3): 187-8