REV PORT PNEUMOL m (I): 79-83

CASO CLINICO

Toxicidade· induzida pela terapeutica intermitente com Rifampicina:
Analise de urn caso clinico

PILAR AZEVEDO, F. MENESES. J. MONTEIRO, J. ROSAL GONCALVES. F. MONTEIRO. J. VALENCA ROORlGUES. G. FRAGA BRUM, A. COUTO, M. FREITAS e COSTA

Serviyo de Poeumologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

Recebido para 96.6.26
Aceite para 96.10.30

Janeiro/Fevereiro L997

RESUMO

Oescreve-se o quadro clioico de uma doente que desenvolveu uma sistemica de hipcrsensibilidade grave a Rifampicina, objecti-
vada por sind romc pseudo-gripal, anemia hemolitica,
renal aguda, choque e epidermolise bolhosa necrosante. Alem da clinica, salienta-se a dificuldade na do diagnosti-
co e o apoio dado pelo laboratorio na sua

Palavras-chave: Rifampicina; Efeitos ad versos; lmunologia; Toxicidade

SUMMARY

We repport the case of a patient who developed a severe drug-indu-ced hypersensitivity sistemic reaction to Rifampicin, that included a flu-like syndrome, severe hemolytic anaemia, rena.l failure, shock and toxic epidermal necrolysis.
Besides the clinical evolution we consider the difficulties in clinical diagnosis and the role oftbe in vitro laboratory assays.

Key-words: Rifampicin ; Adverse effects ; Lnununology ; Toxicity

Vol. m N" 1 79

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

CASO CLTNTCO

Mulher de 35 anos de ra<ya, branca, natural e residente em Lisboa, desempregada, sem habitos alco6licos ou toxicofilicos, com antecedentes de epilepsia medicada com Carbamazepina e Acido Valpr6ico e hipertensao arterial renovascular medica-da com Enalapril e Nifedipina.
Ern Julho de 1995 iniciou urn quadro de febricula de predominio vesperonoctumo acompanhada de hipersudorese, tosse seca e deteriora<yao do estado geral.
. Com estas queixas recorreu ao medico assistente que, face a suspeita clinica de tuberculose pulmonar (TP), solicitou a realiza9ao de exame radio16gko do t6rax que revelou urn infiltrado heterogeneo associado a lesiio cavitada no vertice pulmonar direito.
A intradermoreac<yao de Mantoux a 2U revelou uma indura9ao de 15 mm e a pesquisa de baci los alcool-acido-resistentes (SAAR) na expectora9ao foi negativa.
Foi tambem solicitada a pesquisa de Mycobacteri-um tuberculosis em exame cultural.
Face a um quadro clioico e radiol6gico fortemente sugestivo de TP a doente inkiou terapeutica antimico-bacteriana com urn esquema de associa<yao fixa de tres farmacos - lsoniazida (INH), Rifampicina (RMP) e Pirazinamida (PZA)comercializado com o nome de RIFATER.
As doses prescritas foram devidamente ajustadas de acordo com o peso e o contexto clinico.
Dois dias ap6s o inicio desta terapeutica ela foi suspensa na sequencia de urn quadco de nauseas e v6mitos que entao se instalara. . Estas rnanifesta<yoes regrediram ao fim de tres dias, altura em que a doente decidiu recome<yar o mesmo esquema de tratamento.
Cerca de uma semana depois surgiu urn quadro clinico interpretado como sindrome gripal e traduzido por queixas de febre alta com arrepies e calafrios, mialgias, artralgias e mal estar geral.
A terapeutica foi, entiio, novamente suspensa nao
se tendo verificado qualquer melhoria clinica, pelo que

80 Vol. Ill N" I

a doente resolveu, recorrer, novarnente, ao seu medico assistente.Este decidiu reintroduzir a terapeutica antimicobacteriana e associar Amoxicilina com Acido davulanico alem de tratamento sintomatico com Acido acetilsalicilico.
Algumas horas depois desenvolveu-se urn rash cutaneo, pruriginoso, generalizado, interpretado como reac<yao adversa a Amoxicilina que foi substituida por Eritromicina.
Apesar desta altera9ao terapeutica ass.istiu-se a urn agravamento rapido e progressivo do quadro clinico e em algumas horas instaJou-se uma diarreia profusa acompanhada de prostrayao pelo que a doente recorreu a \lffi Servi90 de Urgencia hospitalar tendo ficado intemada.

A entrada a doente encontrava-se ern choque,corn febre alta e apresentava,para alem das manifesta9oes ja descritas, icterfcia.
Laboratorialmente destaQava-se a existencia de anemia normocr6rnica normocitica, com dos valores da biJirrubina directa e da desidrogenase lactica, prolongamento do tempo de protrombina e ligeira eleva<yao dos valores da creatinina serica.
0 doseamento serico dos farmacos anticonvulsi-vantes que a doente fazia regularmente, mostrou que se encontravam dentro dos limites terapeuticos. Face a este quadro clinico foi colocado o diagn6stico de choque septico e a doente foi medicada com terapeuti-ca sintomatica e de suporte e Cefotaxima. Por necessi-tar de Cuidados intensivos, foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos Polival.ente (UCIP) do Servi<yo de Urgencia do Hospital de Sta. Maria nas primeiras 24 horas. ·
A chegada a esta Unidade havia a referir, para alem das manifesta<yoes ja descritas, a existencia de urn quadro interpretado como de abdomen agudo e objec-tivado por sinais de distensao abdominal, defesa, Blumberg positivo e ausencia de ruidos hidroaereos. Laboratorialmente urn agravarnento da anemia, corn descida de 1 grama nos valores de hemoglobina, acompanhada de ·eleva<yao da bilirrubi-na, padrao sugestivo de coagulop<ttia de consumo e insuficiencia renal Ligeira. 0 estudo do sedimento

Janeiro/Fevereiro 1997

rOXlClDADc INDUZlDA PELA TERAPEUTICA INTERMITENTE COM RlFAMPICINA: ANALISE DE UM CASO CLINICO

urinario revelou eritrocittiria e o teste imuno16gico de
gravidez foi negativo.
Para esclarecimento da situac;ao foi realizada uma
ecografia abdominal que mostrou a exjstencia de
multiplas ansas de parcde espessada na fossa iliaca
direita.
A laparotomia exploradora en tao realizada revclou a cxistencia de extensa granulomatose peritoneal, nao se tendo cncontrado nenhum abccsso, nem
ao nlvel do apendice ileo-cecal, ncm llquido livre na cavidade peritoneal.
0 Liquido de lavagem peritoneal foi enviado para cxame bacteriol6gico ern condicoes de aerobiose e anaerobiosc e proccdeu-se a bi6psia do peritonco e de ganglios do mesenterio.
Foram, ainda, recolhi.dos varios produtos biol6gi-cos para cxame bacterio16gico. nomeadamcntc, sangue, urina tezes c secrecoes bronquicas.
Foi tambcm solicitada a scrologia para o HIV I e 2 e para a hepalite B c C. A doente foi medicada com terapeutica sintomatica e de suporte que incluiu ventilacao mccanica e foi reinstituida a tcrapeutica antimicobactcriana num esquema que incluiu4 farmacos -INH+RMP+PZA+Estrcptomicina (SM). Com o objectivo de cobrir os agentes mais frequcntcs nas situac&s de septicemia com ponto de partida abdominal foi instituida e Gentamicina. Esta terapeutica foi, no entanto, imediatameme substituida pclo lmipenem com o argumento de prevenir uma eventual reac<;:ao de hipersensibilidade a Ampicilina em doente com antecedentes de rash urticariforme ap6s rerapeutica.com Amoxicilina. No esquema terapculico foi tambem incluido o Valproato de S6dio como anticonvulsivante. Apesar desta terapeutiea a docnte manteve-se em choque, com febre aHa e agravamcnto das lesoes
cutaneas.

Laboratorialmente assistiu-se a um progressivo e franco agravamento da anemia, uma elevayao gradual do nUmero de eosin6filos no sangue periferico, mantendo-se o perfil laboratorial de coagulopatia de consumo e de insuficiencia renal e verificando-se uma das transaminases. Face a este quadro clinico

Janciro/Fevereiro 1997

foram reformuladas as hip6teses de diagn6stico e admitida a possibilidade de se tratar de urn sindrome lupus like relacionado com a INH, ou uma reacyao analilactica ao B-lactamico, ou, uma vasculite sistcmica pelo que foi solicitado o estudo imunol6gico das vasculites. Do ponto de vista terapcutico foi suspensa a INH, mantendo urn esquema antibacilar que incluia a associa<;:ao RMP+PZA+SM.o lmipenem foi substituido pela associacao Vancomici-na+Clindamicina+Gentamicina, e iniciou corticoterapia em doses imunossupressoras e y-globulina.
Com estc esquema terapeutico a doente aprcsentou uma melhoria clinica transit6ria que permitiu retirar o suporte ventilat6rio.
No entanto, cerca de 24 horas dcpois, vcrificou-se um franco agravarncnto clinico com instabilidade hcmodinamica c broncospasmo severo que motivou. novamente, intuba<;:ao c vcmilacao mecanica.
Esta situas;ao foi interprctada como uma rcacc;ao adversa a tcrapcutica com y-globulina, pclo que esta foi suspcnsa scm, contudo, se vcrificar qualquer mclhoria clinica.
Ap6s 6 dias de intemamen.to na UClP a docntc foi transferida para a Unidade de Cuidados Tntcnsivos Rcspirat6rios (UCIR) do Servico de Pneumologia do Hospital de Sta. Maria, onde deu entrada em choque, com febre alta e com lesoes de dcrmatite extoliativa com envolvimento palmar e plantar e das mucosas. Do ponto de vista laboratorial a doente mantlnha anemia, eosinofilia,trombocitopenia com parametros de coagulac;ao dentro dos valores normajs e clcvacao dos valores de ureia, creatinina c transaminascs. As varias hemoculturas seriadas realizadas foram persis-tentemente ncgativas assim como o exame bacteriol6-gico da urina, das fcz.cs c do liquido de lavagem peritoneal.
ldentificaram-se alguns BAAR nas secrecoes bronquicas.
Confirmou-se a prcsenca de Mycobacterium tuberculosis no examc cultural da expectoracao rea lizado no infcio da doenc;a, ficando, assim, confir-mada a hip6tcse diagn6stica de TP.
0 exan1c anatomo-paLol6gico dos ganglios linfati-

Vol. Ill WI 81

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

cos do mesenterio revelou que a estrutura geraJ se mantinha conservada. corn aspectos do tipo reaccional e a bi6psia do peritoneo revelou lesoes de ruberculose com sinais de actividade . As serologias para HIV I e 2 e hepatite B e C foram negativas.
A analise retrospectiva do quadro clinico mostrava, pois, tratar-se de uma doente com TP que havia sido submetida a terapcutica antibacilar de uma forma interrnitente, aspecto que surge na literatura frequente-mente associado a adversas graves a Rifam-picina.
Constatou-se, tambem, existir uma relayao tempo-ral entre o inicio da terapeutica com este farmaco e o aparecimento da sintomatologia. Foi ainda possivel notar que a de manifestayoes descrita e a sua sequencia temporal era sugestiva de uma
de hiperseosibilidade a Rifampicina.
Verificou-se que com os elementos de que dispu-nbamos qualquer outro factor etiologico que pudesse ser responsavel pelo quadro se tomava muito pouco provavel.
Seguindo estc raciocinjo, decidiu-se suspender a terapeutica com Vancomicina, Clindamicina e Genta-micina.
Refonnulou-se a terapeutica antibacilar reintrodu-zindo a INH, suspendendo a RMP e a.SM, mantendo a PZA e introduzindo o Etambutol (ETB). Reduziu-se os corticoides para doses baixas com antiinfla-matoria e reintroduziu-se o Valproato de Sodio. Com este tratamento assistiu-se a uma franca melhoria clinica, corn retorno a apirexia, hernorunamica, melhoria gradual e progressiva da dermatite exfoliativa,do angioedema e das artralgias. Laboratorialmente constatou-se nonnalizacao progressiva dos valores da hemoglobina, regressao total da eosinofilia, normalizarrao das plaguetas e nom1alizac;ao da renal e hepatica.
Os estudos laboratoriais in vitro demonstraram a positividade do teste de Coombs directo e indirecto apenas na daRifampicina.
Apos 13 ruas de intemamento na UCIR a doente foi transferida para a Enfermaria de mulheres do Servico de Pneumologia corn os diagn6sticos de

82 Vol. Ul WI

Tuberculose pulmonar e peritoneal, hipersensibilidade a Ri fampicina, epilepsia e HT A renovascuJar. Mantcve-se, durante o intemamento, sob terapeuti-ca com lNH+PZA +ETB, Prednisolona (J 2,5 mgldja) e Valproato de S6dio.
Teve alta a 27.9.95 clinicamente assintomatica, sem altera.yoes laboratoriais e medicada com INH+ETB, Yalproato de S6dio e Nifedipina, tendo sido referenciada as consultas de Tuberculose, Epilep-sia c HT A do Hospital de Sta. Maria Prescntemente c 5 meses ap6s o inicio da terapeuti-ca antibacilar a doente encontra-se assintomatica, com excelentc estado geral, com evidente melhoria radjo-16gica e da expectoracao.

COMENTARIO

A Rifampicina e urn antimicobacteriano de I R linha, muito importante na terapeutica da TubercuJose e com reduzido potencial t6xico, quando adrninistrado nas doses terapeuticas padronizadas (I).
Os seus efeitos acess6rios mais irnportantes sao a hepatotoxicidade e os fen6menos imunoaJergicos. De facto, a Rifampicina pode adquirir uma capaci-dade imunogenica pela de imunocomplexos circuJantes com as proteinas, induzindo uma resposta imune que depende das caracteristicas do farmaco, do terreno irnunol6gico de cada pessoa e da posologia (dose e ritmo de administracao) (1,3). Com efeito, estes fen6menos sao mais frequentes nos retratamen-tos ou nos esquemas intennitentes de longa duracao e, sobretudo, quando se utilizam doses elevadas e inter-valos longos e costumam manifestar-se a partir do 3° mes de tratamento (1.2,3).
Os fen6menos in1.unoaJergicos incJuem o sindrome pseudo-gripaJ e outros, mais graves, que obrigam a da terapeutica sendo contraindicacao
absoluta a reintroducao do farmaco (I). Estes fen6me-nos incluem anemia hernolitica, ptirpura trombocitope-nica, insuficiencia renal aguda, choque e reac¢es cutaneas graves·como o sindrome de Stevens-Johnson ou a epiderm6lise bolhosa necrosante (1,2,3).

Janeiro/Fevereiro 1997

TOXJClDADE lNDUZIDA PELA TERAPEUTICA lNTERMlTENTE COM RJFAMPICINA: ANALISE DE UM CASO CLfNlCO

0 diagn6stico de uma reacyao de hipersensibilida-
de a Rifampicina faz-se com base nos dados clinicos
que demonstram: uma temporal entre a admi-
nistracao do farmaco e o aparecimento de sintomas e,
por outro lado, a retirada do flirmaco e o seu desapa.re-
cimento; a associay!o de manifesta¢es habitual mente relacionadas com este medicamento e a exclusao de

outras causas possiveis de serem responsaveis pelo quadro cllnico (4,5). Os estudos in vitro realizados para pesquisa de anticorpos dependentes da Rifampicina poderao ter urn papel importante na confirmacao do diagn6stico (4,5).
Os aspectos que contribuirarn para relacionar as manifestayoes clinicas com a adrninistrayao de Rifam-picina foram o ritmo da terapeutica, ja que a literatura refcre que a terapeutica intermitente esta frequente-

BIBLIOCRAFIA

I. GlRLING OJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. Drugs ,1982: 23: 56-74
2. GIRLING OJ, HITZEK L. Adverse reactions to Rifampici-ne. Bulletin of the World Health Organization ,1979; 57 (I): 45-49.
3. LARBAOU. Chimiotherapic antituberculeuse: Encyclopedic Medico-Chirurgicale (Paris, France), Poumon, 6019 A ,1986. 20p.

Janeiro/Fevereiro 1997

mente relacionada com reac9oes a.dversas graves a Rifampicina; o tipo e a de manifesta-;6es clinicas e a sua sequencia temporal; a relas;ao existente entre o inicio da terapeutica e o aparecimento de sintomatologia e a constata9ao de que face aos dados de que dispunharnos, se tomava muito pouco provavel que qualquer outro factor etio16gico pudesse ser respons{wel pelo quadro. Porem, a interpreta9ao dos dados foi dificultada pelo facto de as manifesta9oes clinicas tercm surgido muito precocemente, o que nao e comum; por sc ter utilizado uma associacao de numerosos farmacos potencialmente capazes de originar reaccoes patogenicas graves e por o ritmo de intermitentc nao ter sido valorizado pela
doente, pelo que s6 foi conbecido ap6s inquerito dirigido.

4. VANARSDEL PP. Drug allergy. Immunology and Allergy Clinics of North America {Philadelphia). Saunders ed.,
t 991: I (3)
5. WINBERG S, LIEBERMAN P. Anaphilaxis in Systemic reactions. Immunology and Allergy Clinics of North Ameri-
ca (Philadelphia), Saunders ed. 15 (3): 447-477.

Vol. lll N° I 83