

# Reacção adversa mortal à Rifampicina - Um Caso Clínico

Mortal adverse reaction to Rifampicin  
- A clinical case report

**Raul Lobato de Faria\***, **Paulo Marcelino\*\***, **Susan Marum\*\***, **Joaquim Ribeiro\*\*\***

## Resumo

**A prevalência da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e a relevância da rifampicina no seu tratamento levam-nos à divulgação do presente caso clínico que se caracterizou por quadro de falência multiorgânica no contexto de reacção ao fármaco.**

**Os efeitos adversos às drogas merecem especial atenção e, no caso da rifampicina, devemos estar especialmente atentos às terapêuticas intermitentes e antecedentes com o seu uso, na medida em que podem ter sensibilizado o doente ao fármaco.**

**Palavras chave: rifampicina, reacção adversa, hemólise**

## Abstract

**The prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection and the relevance of rifampicin in its treatment led us to present the following clinical case report, which is characterized by multi-organic failure in the context of an adverse reaction to rifampicin.**

**Secondary effects to drugs deserve special attention and, in the case of rifampicin we should be specially alerted to intermittent and previous therapy with possible patient's sensitization to the drug**

**Key words: rifampicin, adverse reaction, haemolysis**

## Introdução

A rifampicina é um fármaco de primeira linha na terapêutica antituberculosa, infecção emergente nos últimos anos, estando os seus efeitos adversos amplamente descritos

na literatura, embora sejam raros. A gravidade é variável, e vai desde sintomas tipo gripal a reacções cutâneas, falência renal aguda, anemia hemolítica<sup>1,2</sup>, entre outros.

## Caso Clínico

J.A.F.G., 44 anos sexo masculino, raça caucasiana, admitido a 10/07/2000 na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) por insuficiência respiratória no contexto de provável reacção anafiláctica à rifampicina.

Antecedentes pessoais de tuberculose pulmonar aos 27 anos, com reacção adversa, na altura, a tuberculostático cujo nome desconhecia, destacando-se nos restantes antecedentes apenas consumo etanólico significativo (superior a 100 g/dia).

A 01/07/2000, por um quadro caracterizado por tosse, febre e sudação profusa nocturna, recorreu ao serviço de urgência do Hospital de Curry Cabral. No exame bacteriológico directo da expectoração (coloração por Ziehl-Neelsen) observou-se a presença de bacilos ácidos-alcoól resistentes. A teleradiografia do torax revelou imagens compatíveis com tuberculose pulmonar e a TAC torácica, imagem pulmonar cavitada na pirâmide basal do pulmão direito, com evidência de disseminação broncogénica.

Iniciou terapêutica antibacilar com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e estreptomina, registando-se reacção atópica cutânea (erupção macular generalizada) que motivou suspensão da mesma e reintrodução individualizada dos fármacos em curso. Com o reinício da rifampicina (1ª toma) verificou-se episódio de intolerância gástrica, que na 2ª toma se complicou com dificuldade respiratória, broncoespasmo intenso sem resposta à terapêutica broncodilatadora habitual, evoluindo para falência respiratória a que se associou acidose láctica grave.

Por insuficiência respiratória global e necessidade de suporte ventilatório, o doente foi transferido a 10/07/2000 para a UCI, onde, para além de ventilação mecânica, iniciou de imediato sessão de hemodiálise para correcção da retenção azotada e da acidose metabólica grave. Constatou-se também icterícia de agravamento progressivo com, hiperbilirrubinemia não conjugada, descida rápida (em horas) dos valores de hemoglobina, tendo realizado suporte transfusional com concentrado eritrocitário intradiálise. Os valores de hemoglobina desceram nas primeiras horas de internamento de 14 g/dl para 6 g/dl e a sua evolução na Unidade vem referida no Quadro 1.

Manteve-se em acidose metabólica com agravamento rápido e progressivo após a sessão de hemodiálise e níveis crescentes de lactato sérico necessitando de correcção com bicarbonato (Quadro 2).

Doze horas após a admissão na UCI iniciou, por hipercaliémia, nova sessão de hemodiálise, tendo feito apenas cerca de 30 minutos pois ocorreu paragem cardíaca que respondeu às manobras habituais de reanimação. Por instabilidade hemodinâmica iniciou seguidamente hemofiltração veno-venosa contínua, com perdas de 100cc/h

\* **Interno do Internato Complementar de Oncologia Médica**

\*\* **Assistente Hospitalar de Medicina Interna**

\*\*\* **Chefe de Serviço de Medicina Interna**

**Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital de Curry Cabral**

Recebido para publicação a 24/01/2001

Quadro 1 - Evolução Analítica

|                 |                      | 10.07.00 | 11.07.00 |         |        | 12.07.00 |         |
|-----------------|----------------------|----------|----------|---------|--------|----------|---------|
|                 |                      | 20h54    | 2h30     | 13h50   | 18h30  | 1h50     | 15h45   |
| HEMATOLOGIA     | GV ( $10^{12}/L$ )   | 0.770    | 0.881    | 0.301   | 1.34   | 1.50     | 2.18    |
|                 | Hb (g/dl)            | 6,05     | 6,37     | 2,66    | 7,67   | 8,65     | 9,52    |
|                 | GB ( $10^9/L$ )      | 41.60    | 36.80    | 24.10   | 25.80  | 11.000   | 8.280   |
|                 | N                    | 79,4%    | 84,8%    | 77,4%   | 65,1%  | 76,6%    | 86%     |
|                 | L                    | 14,9%    | 12,5%    | 15,2%   | 31,6%  | 14,5%    | 6,52%   |
|                 | E                    | -        | -        | 0,13%   | 0,386% | 5,07%    | 4,88%   |
|                 | Plaq ( $10^9/L$ )    | 288.000  | 164.000  | 119.000 | 82.500 | 88.800   | 111.000 |
| COAG            | TP                   | 24%      | 39%      | -       | 26%    | -        | -       |
|                 | APTT                 | 80,7"    | 56,8"    | -       | 52,2"  | -        | -       |
|                 | Fibrinogénio (mg/dl) | 243      | 246      | -       | 166    | -        | -       |
| BIOQUÍMICA      | Glicose (mg/dl)      | 200      | 107      | -       | 103    | 280      | -       |
|                 | Ureia (mg/dl)        | 209      | 63       | -       | 42     | 76       | -       |
|                 | Creatinina (mg/dl)   | 10,3     | 3,6      | -       | 4,2    | 4,1      | -       |
|                 | TGO (U/L)            | 741      | 2.238    | -       | 35.960 | 24.880   | -       |
|                 | TGP (U/L)            | 280      | 841      | -       | 10.510 | 6.870    | -       |
|                 | GGT (U/L)            | 101      | 99       | -       | 80     | -        | -       |
|                 | FA (U/L)             | 1.205    | 1.446    | -       | -      | 1.033    | -       |
|                 | LDH (U/L)            | 12.540   | 14.860   | -       | 71.160 | 42.340   | -       |
| IÕES            | BD (mg/dl)           | 4,2      | 6,1      | -       | 9,4    | 18,9     | -       |
|                 | BT (mg/dl)           | 14,8     | 17       | -       | 21,3   | 26       | -       |
|                 | Cálcio Tot (mg/dl)   | 7,4      | 10       | -       | 7,2    | -        | -       |
|                 | Magnésio (m/q/L)     | 2,4      | 2        | -       | 2      | -        | -       |
|                 | Sódio (mEq/L)        | 115      | 132      | -       | 153    | 152      | -       |
|                 | Potássio (mEq/L)     | 4,6      | 4,2      | -       | 4,1    | 4,1      | -       |
| Teste de Coombs |                      |          |          |         |        | +        |         |

sob suporte de noradrenalina a 20  $\mu$ g/m, mantendo-se sempre em anúria.

Admitindo-se reacção adversa à rifampicina, iniciou-se terapêutica com metilprednisolona (em pulsos), a par de antibioterapia com ciprofloxacina, amicacina e amoxicilina/ácido clavulânico para substituição da terapêutica antituberculosa clássica.

Obtida alguma estabilização do quadro, passou a predominar a falência hepática, e a trombocitopenia, com

consumo elevado de fibrinogénio e D-dímeros elevados (quadro de coagulação intravascular disseminada) que se manifestou com diátese hemorrágica caracterizada por epistaxis, gengivorragias, secreções brônquicas hemáticas e conteúdo gástrico igualmente hemático.

Cerca de 48h após admissão na Unidade verificou-se novo agravamento hemodinâmico com episódios de hipotensão, bradicardia e várias paragens cardíacas com reanimações sucessivas tendo vindo a falecer às 18h05.

**Quadro 2 - Evolução da Gasimetria**

|                          | 10.07.00 | 11.07.00 |       |       |       | 12.07.00 |       |       |
|--------------------------|----------|----------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|
|                          | 18h40    | 23h45    | 11h30 | 16h40 | 19h45 | 2h45     | 6h45  | 10h00 |
| pH                       | 7.029    | 7.273    | 6.79  | 7.152 | 7.215 | 7.275    | 7.304 | 7.30  |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg) | 23.0     | 35.0     | 40.0  | 48.8  | 45.1  | 54.5     | 52.6  | 41.9  |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg)  | 96.3     | 228.8    | 59.6  | 86.3  | 166.1 | 92.8     | 75.9  | 75.7  |
| HCO <sub>3</sub> (mEq/L) | 5.8      | 15.7     | 5.8   | 16.4  | 17.6  | 24.5     | 25.3  | 20.1  |
| BE                       | -23.2    | -9.8     | -     | -10.9 | -9.1  | -1.9     | 0.7   | -5.3  |
| Sat O <sub>2</sub>       | 93,2%    | 100%     | -     | 94.6% | 98.5% | 96%      | 93.1% | 98.7  |
| Lactato (mmol/L)         | 14,7     | 9.0      | 18.9  | 32.6  | 32.1  | 29.2     | 26.7  | 22.7  |
| Hb (g/dl)                | 6,9      | -        | -     | 7.2   | 7.3   | 8.3      | 9.1   | 8.4   |

**Discussão**

Os efeitos adversos da rifampicina são pouco frequentes (4% do total), podendo ser desencadeados por reacções de hipersensibilidade imediata, anticorpos, imunocomplexos circulantes ou de natureza tóxica<sup>1,3</sup>.

A presença de anemia hemolítica e insuficiência renal aguda estabeleceu associação presuntiva de reacção adversa à rifampicina (Quadro 3)<sup>2,3,4</sup>.

Não encontramos na literatura nenhum caso de reacção hemolítica com gravidade semelhante ao descrito. Os óbitos documentados numa série de 16 em 500.000 doentes tratados com rifampicina associaram-se a falência hepática<sup>5</sup>.

A proteinúria de cadeias leves pode ser encontrada em 85% dos doentes sob tratamento com rifampicina, mas a falência renal é rara<sup>6</sup>. Nestes casos, o tipo histológico mais frequentemente encontrado é a necrose tubular aguda. Mais raramente a biópsia renal revela uma glomerulonefrite rapidamente progressiva e uma nefrite intersticial<sup>3,7,8,9</sup>.

Vários autores demonstraram a existência de anticorpos dependentes da rifampicina das classes IgM e IgG que causam lise dos eritrócitos através da interacção com o antigénio I da superfície eritrocitária. Este antigénio expressa-se igualmente no epitélio dos túbulos renais, podendo haver lesão cruzada com este anticorpo<sup>7</sup>.

Os esquemas de tratamento intermitente com rifampicina (3x/semana) são os mais implicados no desenvolvimento de efeitos adversos graves<sup>8,10</sup>,havendo quem advogue, por este motivo, a sua continuação em doses baixas e mais frequentes quando se verificarem reacções menos graves<sup>3</sup>, ou mesmo nos programas de dessensibilização<sup>4,11</sup>.

No presente caso salientamos a gravidade da anemia hemolítica, a rapidez com que se desenvolveu, a sua conjugação com a insuficiência renal aguda, acidose metabólica grave com níveis elevados de ácido láctico (provavel-

mente resultante do deficiente transporte de oxigénio por baixa rápida da hemoglobina) e da falência hepática com deficiente *clearance* de lactato.

A falência hepática é provavelmente isquémica. A coagulação intravascular disseminada foi uma evidência laboratorial no último dia de internamento, e a sua associação à rifampicina também está descrita na literatura<sup>12</sup>.

**Quadro 3 - Reacções Adversas Rifampicina<sup>2,11,12</sup>**

| REACÇÕES ADVERSAS À RIFAMPICINA<br>(<4% dos doentes tratados) |   |
|---|---|
| <b>Principais</b>   | Exantema<br>Febre<br>Náuseas e vómitos  |
| <b>Outros</b>   | Síndrome tipo gripal<br>Hepatite<br>(associa-se ao alcoolismo e isoniazida)<br>Insuficiência renal aguda<br>Anemia hemolítica<br>Choque |

## Bibliografía

1. Reese RE, Betts RF. Antibiotic use – Reese-Douglas 3rd Ed.
2. Girling DJ et al – Adverse reactions to rifampicin. Bull. WHO 1979; 57: 45-49.
3. Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenic mechanisms, clinical manifestations, management strategies and review of the anaphylactic-like reactions – Medicine (Baltimore) 1999; 78(6): 361-369.
4. Grosset J et al. Adverse effects of rifampicin – Ver Inf Dis 1983; 5 (30): S440-446.
5. Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9<sup>th</sup> edition, 1996.
6. Warrington RJ et al. Insidious rifampin-associated renal failure with light chain proteinuria – Arch Intern Med 1977; 137: 927-930.
7. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vgelaers DP, Lameire NH. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic and clinical features. Am J Kidney Dis 1998 ; 31(1): 108-115.
8. Gillies HC et al. A textbook of Pharmacology – 2nd Ed. 1990.
9. Nessi R, Bonoldi GL, Redaelli B, di Filippo G. Acute renal failure after rifampicin: a case report and survey literature. Nephron 1976; 16(2): 148-159.
10. Fardet L, Lalande V, Meyohas MC, Frottier J, Meynard JL. Severe immunoallergic reaction in a patient treated for two months continuously with rifampicin. Presse Med 1999; 27; 28(37): 2037-2038.
11. Arrizabalaga J, Casas A, Camino X, Iribarren JA, Rodriguez Arrondo F, Von Wichmann MA. The usefulness of the desensibilization to rifampin in the treatment of mycobacterial disease in patients with AIDS. Med Clin (Barc) 1998 ; 111(3): 103-104.
12. Denis J, Robert A, Johanet C, Homberg JC, Opolon P, Levy VG. Immunoallergic complication induced by rifampicin with disseminated intravascular coagulation. Presse Med 1983; 12(23): 1479-1481.