

Relato de Caso

Reação à infusão de vancomicina: relato de caso

Vancomycin infusion reaction: case report

Maria Paula dos Reis Damasceno¹, Iasmim Garcia Júlio²,
Júlia Buzzato Rainer³, Auriston Ferraz da Costa⁴

Damasceno MPR, Júlio IG, Rainer JB, Costa AF. Reação à infusão de vancomicina: relato de caso / *Vancomycin infusion reaction: case report*. Rev Med (São Paulo). 2023 jan.-fev.;102(1):e-199049.

RESUMO: *Introdução:* A reação à infusão de vancomicina, anteriormente denominada de síndrome do homem vermelho, é um efeito adverso geralmente observado com o uso da vancomicina em infusão intravenosa rápida, e que se manifesta, na maior parte dos casos, minutos após a administração da primeira dose do esquema terapêutico. Entretanto, existem situações raras, em que essa reação também se manifesta na infusão intravenosa lenta. Em geral, essa reação regride cerca de 20 minutos após a suspensão da vancomicina e da instituição do tratamento, contudo, mais raramente, ela pode perdurar por horas a dias. *Objetivos:* Este estudo tem como objetivo informar, discutir e analisar a relevância do monitoramento contínuo e a individualização da dosagem desse antibiótico, buscando prevenir a ocorrência de efeitos adversos. *Método:* Relato de caso observado em uma paciente que desenvolveu reação à infusão de vancomicina dois dias após o término do esquema terapêutico. *Resultados:* A paciente relatada apresentou a regressão parcial do efeito adverso, após nove dias do desenvolvimento do quadro e da instituição das medidas terapêuticas. *Conclusão:* Além do ajuste da posologia desse fármaco de acordo com a função renal, é de suma importância estar atento à possibilidade de ocorrência dessa reação adversa em cenários não usuais na prática médica.

Palavras-chave: Vancomicina; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Eritema; Hipersensibilidade a drogas.

ABSTRACT: *Introduction:* The vancomycin infusion reaction, previously known as red man syndrome, is an adverse effect usually observed with the use of vancomycin in rapid intravenous infusion and that manifests itself, in most cases, minutes after administration of the first dose of the therapeutic scheme. However, there are rare situations in which this reaction manifests with slow intravenous infusion. In general, this regresses about 20 minutes after vancomycin is discontinued and treatment is instituted, nevertheless, more rarely, it can last from hours to days. *Objectives:* This study aims to inform, discuss and analyze the relevance of continuous monitoring and individualization of the dosage of this antibiotic, seeking to prevent the occurrence of adverse effects. *Method:* Case report of a patient who developed an infusion reaction to vancomycin two days after the end of the therapeutic regimen. *Results:* The patient reported showed partial regression of the adverse effect after nine days of the development of the condition and the institution of therapeutic measures. *Conclusion:* Thus, in addition to adjusting the dosage of this drug according to renal function, it is extremely important to be aware of the possibility of this adverse reaction occurring in unusual scenarios in medical practice.

Keywords: Vancomycin; Drug-related side effects and adverse reactions; Erythema; Drug hypersensitivity.

1. Centro Universitário de Volta Redonda, Faculdade de Medicina. <https://orcid.org/0000-0002-8995-4665>. E-mail: mpauladamasceno@gmail.com.

2. Centro Universitário de Volta Redonda, Faculdade de Medicina. <https://orcid.org/0000-0002-1437-1318>. E-mail: iasmimgarcia@hotmail.com.

3. Centro Universitário de Volta Redonda, Faculdade de Medicina. <https://orcid.org/0000-0001-7515-482>. E-mail: juliaraiiner@gmail.com.

4. Centro Universitário de Volta Redonda, Faculdade de Medicina. Hospital Municipal Dr Munir Rafful, Departamento de Clínica Médica. <https://orcid.org/0000-0002-1601-5130>. E-mail: auristonferraz@yahoo.com.br.

Correspondence: Maria Paula dos Reis Damasceno. Rua Doutor Miguel Couto, número 150, apart. 202 - Jardim Amália 1, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brazil. E-mail: mpauladamasceno@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico bactericida pertencente à classe dos glicopeptídeos tricíclicos que apresenta atividade contra bactérias Gram-positivas¹. Apesar de sua nefrotoxicidade² e de seus efeitos adversos potencialmente graves, esse antimicrobiano é largamente empregado no ambiente hospitalar^{3,4}, especialmente no tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes, na terapêutica de pacientes em regime de internação prolongada, e/ou internados em unidades de terapia intensiva (UTI) e no cuidado de pessoas alérgicas às penicilinas e às cefalosporinas^{1,5}.

Entre seus efeitos adversos, destaca-se a reação à infusão de vancomicina⁶. Anteriormente denominada síndrome do homem vermelho⁷, essa reação geralmente decorre do uso do antibiótico em infusão venosa rápida, isto é, em velocidade igual ou superior a 01 grama (g) por hora ou a 10 miligramas (mg) por minuto^{3,8}. Em geral, ela tem início nos primeiros quatro a 10 minutos após a administração da dose inicial do medicamento⁸, e desaparece cerca de 20 minutos após a suspensão da droga³.

O surgimento da reação com o uso da vancomicina em infusão venosa lenta pode acontecer, de forma rara, dias após a sua administração³. Assim, em tais casos, pode ocorrer um atraso no reconhecimento do quadro e, conseqüentemente, uma demora na suspensão da medicação e na instituição das medidas de suporte, o que constitui uma ameaça à vida do paciente⁸.

OBJETIVO

Assim, este estudo tem como objetivo informar, discutir e analisar a relevância do monitoramento contínuo e a individualização da dosagem desse antibiótico, buscando prevenir a ocorrência de efeitos adversos.

MÉTODO

Diante disso, é apresentado um caso de uma paciente do sexo feminino, de 68 anos, internada na enfermaria de clínica médica, que desenvolveu a reação à infusão de vancomicina dois dias após o término dessa medicação, anteriormente administrada durante 21 dias em infusão venosa lenta.

RELATO DO CASO

Paciente I.S.A, sexo feminino, 68 anos, branca, natural de Volta Redonda (RJ), encontrava-se internada na enfermaria de clínica médica, em decorrência de um quadro

de otite média aguda que evoluiu com o desenvolvimento de mastoidite e abscesso auricular à esquerda. Era portadora de hipertensão arterial sistêmica e demência de Parkinson, com dependência importante para a realização das atividades básicas de vida diária (Escala de Katz: < 2) e para o autocuidado (*Palliative Performance Scale*: 40).

Antes da internação hospitalar, estava em uso contínuo de bisoprolol 05 mg, Hidrion® (furosemida 40 mg + cloreto de potássio 100 mg), biperideno 02 mg, memantina 05 mg, Prolopa® (levodopa 200 mg + cloridrato de benserazida 50 mg), clonazepam 0,5 mg e Amytril® (amitriptilina 25 mg). Há sete dias, havia iniciado o tratamento para cistite com Clavulin® (amoxicilina 875 mg + clavulanato de potássio 125 mg). Não possuía história familiar relevante. Negou cirurgias e outras intervenções prévias. Relatou alergia à sulfadiazina de prata.

Ao exame físico, a paciente encontrava-se em regular estado geral, com episódios de confusão e desorientação, escala de coma de Glasgow 11, desidratada (+1/4), hipocorada (+2/4), febril (38,3°C) e eupneica em ar ambiente. Constatava-se a presença de vazamento de secreção purulenta em orelha esquerda. Os exames laboratoriais não evidenciaram alterações e a função renal encontrava-se normal (creatinina sérica: 0,7 mg/dl e ureia sérica: 28 mg/dl). A tomografia computadorizada da mastoide evidenciou a presença de infiltrado e de células aéreas preenchidas por líquido no processo mastoide esquerdo.

Inicialmente, realizou-se a administração de amoxicilina 01 g + clavulanato de potássio 0,2 g, 01 sachê diluído em 100 ml de soro fisiológico 0,9%, intravenoso, de 8/8 horas, durante um dia. Entretanto, em decorrência das características clínicas da paciente e do uso prévio de Clavulin®, iniciou-se a antibioticoterapia com ceftriaxona 02 g, intravenosa, de 24/24 horas, que foi mantida por 12 dias. Quatro dias após o início da ceftriaxona, mediante confirmação da mastoidite pela tomografia computadorizada, foi associada à vancomicina 01 g, intravenosa, de 8/8 horas, em velocidade inferior a 10 mg/min, a qual foi administrada durante 21 dias, sem intercorrências. Após sete dias do início da vancomicina, foi introduzido o meropeném 01 g, intravenoso, de 8/8 horas, mantido durante 10 dias.

Dois dias após o término da antibioticoterapia com vancomicina, a paciente apresentou um *rash* eritematoso e pruriginoso, de início súbito, no pescoço, na parte superior do tronco, no dorso, nas mãos e nos pés, indicativo da ocorrência da reação à infusão de vancomicina. Além disso, em decorrência dos efeitos nefrotóxicos desse antimicrobiano, essa reação foi acompanhada de uma piora importante da função renal, manifestada por anúria e uremia (creatinina sérica: 7,8 mg/dl e ureia sérica: 280 mg/dl), que evoluiu com a necessidade de hemodiálise.



Figura 1: Reação à infusão de vancomicina: mão esquerda.



Figura 2: Reação à infusão de vancomicina: mão e punho esquerdos.



Figura 3: Reação à infusão de vancomicina: região cervical.

Outros diagnósticos diferenciais possíveis para essa condição consistiam em: reação anafilática mediada por IgE, angioedema, urticária, síndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) e síndrome de Steven-Johnson. Contudo, esses diagnósticos foram afastados pelas características clínicas do eritema, indicativas de reação à infusão de vancomicina.

Mediante constatação da reação à infusão de vancomicina, foi instituído o tratamento com prometazina 25 mg (01 comprimido, via sonda nasointestinal, de 12/12 horas) e prednisona 20 mg (02 comprimidos, via sonda nasointestinal, de 24/24 horas), que foram mantidos até o desaparecimento parcial da reação. A regressão completa do eritema se deu apenas na região superior do tronco e no dorso, após nove dias do início do quadro, tendo ocorrido uma leve descamação da pele na área previamente acometida. A função renal não foi recuperada, de modo que a paciente permaneceu em regime de hemodiálise.



Figura 4: Reação à infusão de vancomicina em regressão com leve descamação da região acometida.

DISCUSSÃO

A reação à infusão de vancomicina, anteriormente denominada de síndrome do homem vermelho⁷, é uma reação anafilatóide não mediada por IgE caracterizada pelo aparecimento súbito de um *rash* eritematoso e pruriginoso na face, no pescoço, no dorso e, menos frequentemente, nas extremidades. Em alguns casos, essa condição é acompanhada de sinais e sintomas que constituem possíveis ameaças à vida, como: náuseas e vômitos, hipotensão, taquicardia, fraqueza, angioedema, espasmos musculares, dispneia e dores no peito e/ou no dorso^{3,8}.

Esse efeito adverso geralmente é decorrente da infusão intravenosa rápida da vancomicina, em velocidade igual ou superior a 01 g/hora ou a 10 mg/minuto⁸. Em tais condições, ele ocorre em até 47% dos pacientes tratados com essa forma de apresentação⁴ nos primeiros quatro a 10 minutos após a aplicação da primeira dose do esquema terapêutico⁸. Entretanto, existem situações raras em que a reação à infusão de vancomicina se manifesta mesmo com a infusão intravenosa lenta do antimicrobiano e, até mesmo, dias após a sua administração⁸.

O diagnóstico dessa condição é clínico e o tratamento é realizado com a interrupção imediata do uso do fármaco e com a administração de anti-histamínicos⁸. Em geral, é observada uma boa resposta terapêutica, ocorrendo

o desaparecimento do eritema após 20 minutos, contudo, em casos menos frequentes, essa reação pode perdurar por horas a dias^{1,3}.

Apesar da maioria dos casos não cursar com sinais de gravidade e apresentar uma resposta terapêutica satisfatória, a ocorrência dessa reação em cenários não usuais na prática médica pode determinar um atraso no diagnóstico e, por consequência, na instituição do tratamento, o que constitui uma ameaça à vida do paciente⁸. Assim, é de suma importância a monitorização do paciente mesmo após a interrupção do esquema antimicrobiano⁴, em função da possibilidade de ocorrência desse efeito adverso nos dias subsequentes, e da instituição de medidas preventivas^{1,3}.

Uma das principais formas de prevenção deste quadro é o ajuste da dose farmacológica de acordo com a função renal do paciente, visto que a vancomicina é um fármaco majoritariamente eliminado por filtração glomerular¹ e a sua administração em uma velocidade inferior a 01 g/hora ou 10 mg/minuto^{3,9}. Além disso, também pode-se realizar a dosagem dos níveis séricos de vancomicina, denominada de vancocinemia, os quais devem ser mantidos entre 15 e 20 g/L¹⁰. Contudo, a vancocinemia é um exame muito específico, estando disponível apenas em grandes centros, o que constitui uma

limitação ao monitoramento dos pacientes internados em hospitais de menor porte.

CONCLUSÃO

Apesar da reação à infusão de vancomicina geralmente ocorrer em situações em que é realizada a administração intravenosa rápida desse medicamento e nos primeiros minutos após a dose inicial do esquema terapêutico, ela também pode se desenvolver em casos que se administra a dose antimicrobiana correta em um tempo de infusão lento e, até mesmo, dias após a suspensão do medicamento.

Assim, diante do que foi exposto, é de suma importância seguir corretamente as orientações referente a administração do fármaco, atendendo sua posologia, diluição e velocidade de infusão. Contudo, é necessário estar atento à possibilidade de ocorrência dessa reação adversa em cenários não usuais na prática médica, de modo que essa possa ser prontamente reconhecida e as medidas terapêuticas serem instituídas de imediato, evitando-se possíveis ameaças à vida do paciente. Para tanto, a importância desse relato de caso se dá mediante a raridade da reação à infusão de vancomicina, podendo contribuir com os dados epidemiológicos dessa condição.

Participação dos autores: *Auriston Ferraz da Costa*: Orientação do trabalho e aprovação final para publicação; *Maria Paula dos Reis Damasceno*, *Iasmim Garcia Júlio* e *Júlia Buzzato Rainer*: Concepção e redação do texto, revisão gramatical e de referências.

REFERÊNCIAS

- Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med*. 2011;69(9):379-83. Available from: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1096>
- Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med*. 2010;123(12):1143-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.025>
- Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, Sorgini Peterlini MA, Azzalis LA, Campos Junqueira VB, Fonseca FL. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(4):694-700. Available from: <https://www.europeanreview.org/article/8585>
- De Luca JF, Holmes NE, Trubiano JA. Adverse reactions to vancomycin and cross-reactivity with other antibiotics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(4):352-61. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000665>
- Hicks RW, Hernandez J. Perioperative pharmacology: a focus on vancomycin. *AORN J*. 2011;93(5):593-6; quiz 597-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2010.09.031>
- Peng Y, Li CY, Yang ZL, Shi W. Adverse reactions of vancomycin in humans: a protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(38):e22376. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022376>
- Alvarez-Arango S, Ogunwale SM, Sequist TD, Burk CM, Blumenthal KG. Vancomycin infusion reaction - moving beyond "Red Man Syndrome". *N Engl J Med*. 2021;384(14):1283-6. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2031891>
- Martel TJ, Jamil RT, King KC. Vancomycin Flushing Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482506/>
- Irani AM, Akl EG. Management and prevention of anaphylaxis. *F1000Res*. 2015;4:F1000 Faculty Rev-1492. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.7181.1>
- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835-64. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>

Recebido: 18.06.2022

Aceito: 05.10.2022