



Vasculite de hipersensibilidade à amoxicilina: relato de caso clínico

Maria José Rocha,¹ Gonçalo Melo²

RESUMO

Introdução: As vasculites são um grupo heterogéneo de doenças imunomediadas definidas pela inflamação dos vasos sanguíneos. Podem afetar vasos de qualquer calibre, resultando numa ampla variedade de sinais e sintomas, o que dificulta o seu diagnóstico. O caso clínico apresentado mostra a importância de uma anamnese e exame objetivo cuidados, atentando em potenciais fatores desencadeadores, nomeadamente a toma de medicação.

Descrição do caso: Homem, 71 anos, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e hipertrofia benigna da próstata, medicado com losartan + amlodipina e dutasterida + tansulosina. Recorreu à consulta por quadro compatível com infeção respiratória baixa, não complicada. Foi feito o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade e medicado com amoxicilina 500 mg 8/8 h durante sete dias, com melhoria sintomática. Contudo, ao décimo dia após iniciar antibiótico inicia um agravamento progressivo com prostração, hemorragia subconjuntival bilateral e surgimento de novo de lesões maculares dolorosas ao toque dispersas nas palmas das mãos e face ventral dos punhos. Nas análises destacavam-se alterações sugestivas de inflamação e autoimunidade, pelo que se presumiu diagnóstico de vasculite de hipersensibilidade à amoxicilina, tendo sido medicado com corticoterapia com melhoria sintomática.

Comentário: Neste caso, a apresentação multissistémica e com boa resposta à corticoterapia aponta para um diagnóstico de vasculite. As lesões cutâneas associadas a episclerite e astenia são mais sugestivas de vasculite dos pequenos vasos. Esta é potencialmente secundária a uma reação de hipersensibilidade à medicação com amoxicilina, tendo em conta a evolução temporal do quadro, sugestiva de associação. Para realizar este difícil diagnóstico, o médico de família, pela natureza do seu trabalho e acompanhando longitudinalmente o doente, está capacitado para identificar casos com evolução temporal e associações entre patologias e medicações anteriores.

Palavras-chave: Vasculite; Hipersensibilidade à amoxicilina; Relato de caso.

INTRODUÇÃO

As vasculites são um grupo heterogéneo de doenças imunomediadas raras definidas pela inflamação dos vasos sanguíneos. Consequentemente à sua inflamação pode ocorrer redução ou bloqueio da circulação sanguínea e, assim, surgirem manifestações de isquemia, dilatação aneurismática e/ou rotura com hemorragia, resultando numa ampla variedade de sinais e sintomas, dificultando o seu diagnóstico.

Em relação à etiologia, as vasculites podem ser primárias, se aparecem subitamente numa pessoa previamente saudável, ou secundárias, se surgem numa pessoa com doença já conhecida.¹

Dentro das vasculites primárias, a classificação mais utilizada é a de *Chapel Hill*, do *American College of Rheumatology*, que as classifica em várias categorias, nomeadamente as vasculites de hipersensibilidade ou induzidas por fármacos.¹

As vasculites de hipersensibilidade ou induzidas por fármacos caracterizam-se por casos de vasculite associados definitivamente à toma de fármacos, após a exclusão de restantes etiologias, cuja apresentação clínica se traduz num quadro sindromático caracterizado pela ocorrência de lesões dermatológicas associadas a

1. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. USF Tílias. Lisboa, Portugal.

2. Médico Assistente Graduado Sénior em Medicina Geral e Familiar. USF Tílias. Lisboa, Portugal.



manifestações sistêmicas em cerca de 50% dos casos, podendo, contudo, surgir também lesões de órgão semelhantes às ocorridas nas vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), apesar de até 15% destes casos poderem apresentar ANCA negativos.²

As vasculites, no geral, representam um desafio para o médico, incluindo classificação, diagnóstico, exames laboratoriais pertinentes, tratamento e seguimento adequado. O caso clínico apresentado mostra a importância de uma anamnese e exame objetivo cuidados, atentando em potenciais fatores desencadeadores, seja uma infecção ou a toma de medicação prévias.

DESCRIÇÃO DO CASO

Homem, 71 anos, reformado de motorista, em situação de insuficiência econômica. Divorciado, tem duas filhas e reside com a companheira. Antecedentes pessoais de hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e hiperplasia benigna da próstata, medicado com losartan + amlodipina e dutasterida + tansulosina. Sem alergias medicamentosas conhecidas.

Recorreu à consulta de intersubstituição na USF, no final de dezembro/2022, por quadro com oito dias de evolução de cansaço e sensação de mal-estar geral, febre, rinorreia, tosse com expectoração e pieira. Apresentava como sinais vitais relevantes uma taquicardia de 101 bpm, uma taquipneia de 26 cpm e uma saturação de O₂ periférica de 94%. À auscultação pulmonar apresentava uma diminuição do murmúrio vesicular, egofonia, ferveores bilaterais e broncoespasmo ligeiro difuso. Foi feito o diagnóstico presuntivo de pneumonia adquirida na comunidade e medicado com amoxicilina 500 mg 8/8 h durante sete dias com indicação para voltar para reavaliação ao sétimo dia de antibioterapia. Na consulta de reavaliação apresentava uma melhoria do quadro, já sem evidência de alterações à auscultação, tendo sido dada indicação para completar o esquema antibiótico prescrito.

Dez dias depois da consulta de reavaliação regressa por novo agravamento clínico, com sete dias de evolução, desta vez apresentando um quadro de prostração, hemorragia subconjuntival bilateral assintomática e surgimento de lesões maculares em alvo dolorosas ao toque e dispersas nas palmas das mãos e face ventral dos

punhos, com um dia de evolução, e mantendo-se sem sintomas ou sinais sugestivos de recorrência de infecção respiratória.

O doente negava quaisquer fatores desencadeantes ou alergias conhecidas, aplicação de novos produtos cosméticos ou alteração de hábitos diários.

Pelo caráter inflamatório e multissistêmico das lesões foi presumido um diagnóstico de vasculite de etiologia a esclarecer, tendo sido feita prova terapêutica com administração parentérica na USF de 1g de metilprednisolona por via intramuscular, pedida avaliação analítica complementar, feito referência ao serviço de urgência de oftalmologia do hospital de referência para confirmação de inflamação ocular e agendada consulta para reavaliação do quadro clínico no dia útil seguinte, ou seja, três dias depois.

Na consulta de reavaliação, o doente refere ter ficado praticamente assintomático três a quatro horas após a administração do corticoide, referindo, contudo, recorrência sintomática progressiva nas últimas horas. Informa ainda que da avaliação feita no serviço de urgência de oftalmologia foi-lhe confirmado o diagnóstico de episclerite bilateral, tendo sido medicado com os colírios fluormetolona, flurbiprofeno e visuXL®.

Das análises efetuadas destacava-se a ausência de alterações do hemograma, velocidade de sedimentação de 80, proteína C reativa positiva, fator reumatoide positivo (20) e anticorpos antinucleares positivos numa diluição de 1/160, com padrão fino, granular, sem mitoses, nucléolos e citoplasma. Destaca-se ainda a ausência de anticorpos para antígenos nucleares extraíveis (anti-ENA), anticorpos anti-peptídeo citrulinado (anti-CCP) e anti-ANCA.

Decide-se então continuar a corticoterapia, desta vez por via entérica, com prednisolona 20 mg diária, de manhã, em esquema de desmame e a referência para a consulta de medicina interna do hospital de referência para esclarecimento da etiologia do quadro, com o diagnóstico presuntivo de reação autoimune à antibioterapia usada no contexto da pneumonia.

COMENTÁRIO

As manifestações multissistêmicas, com sinais e sintomas variados e com resposta à corticoterapia apontam para um diagnóstico de vasculite. Contudo, o diagnóstico mais específico pode ser difícil, motivo pelo



qual é importante a referenciação para uma consulta hospitalar.

Os sintomas sistêmicos não específicos, como a as-tenia verificada neste doente, são comuns nesta patologia. O perfil analítico observado também é expectável.

A relação temporal das manifestações clínicas com o início da toma de amoxicilina, terminada dias antes do início dos sintomas, parece sugerir uma vasculite de hipersensibilidade ou induzida por fármacos. A toma de medicação pode induzir reações compatíveis com vasculites de pequenos vasos. A vasculite é um possível efeito secundário da amoxicilina, ainda que muito raro (1/10.000 casos), descrita como “erupção cutânea que pode formar bolhas semelhantes a pequenos alvos”.⁷

As lesões cutâneas maculares dolorosas ao toque dispersas nas palmas das mãos e face ventral dos punhos podem ser compatíveis com máculas eritematosas que se apresentam frequentemente nas vasculites de pequenos vasos. Contudo, teria sido necessário efetuar biópsia e histologia das lesões para confirmação diagnóstica. No caso das vasculites de hipersensibilidade é mais comum um padrão histológico de vasculite leucocitoclástica por fragmentação neutrofílica nas paredes dos pequenos vasos.⁵

A manifestação de olho vermelho, sem dor, prurido ou alterações da visão associados é sugestivo de episclerite, confirmada na observação por oftalmologia.

Nas vasculites associadas a ANCA, a episclerite surge em 21% dos pacientes com envolvimento ocular.³ Estas manifestações são mais comuns em associação com vasculite de pequenos vasos associadas a ANCA, mas podem também ocorrer na vasculite de hipersensibilidade.⁴

Embora as vasculites de hipersensibilidade estejam maioritariamente associadas à presença de ANCA positivos, estas podem ocorrer com resultado negativo.⁴ Deste modo, é relevante ressaltar que neste paciente, com manifestações clínicas sugestivas de vasculite, apesar de resultado analítico negativo para a presença de ANCA, tal não impede o diagnóstico.

O diagnóstico de vasculite de hipersensibilidade é difícil por ser um diagnóstico de exclusão e exigir a identificação do agente desencadeador. A sua confirmação diagnóstica depende obrigatoriamente da realização de uma biópsia de pele lesada.

O tratamento passa pela descontinuação da medicação,⁴ neste caso da amoxicilina que já tinha sido terminada. Quando se apresenta com lesão de órgãos específicos, como se verifica no presente caso, é necessária medicação com corticoterapia sistêmica, que foi iniciada na USF e continuada em ambulatório após a remissão inicial, assim como terapêutica específica dirigida às lesões do órgão alvo, instituída pela oftalmologia.

Este caso clínico demonstra que a história clínica cuidada, com atenção à identificação de potenciais fatores desencadeantes de vasculite secundária, nomeadamente a toma de nova medicação, e um exame físico cuidado, atentando nos sintomas multissistêmicos, é essencial para o correto diagnóstico desta patologia.

O médico de família, pela natureza do seu trabalho, acompanhando de perto e longitudinalmente o doente, está capacitado para identificar casos como este, baseando-se na análise da evolução temporal e da relação de patologias e medicações passadas com nova sintomatologia. O seu papel é ainda essencial para a determinação da necessidade de referenciação atempada a consultas hospitalares e planificação de seguimento posterior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario FF, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
- Bezerra AS, Polimanti AC, Oliveira RA, Fürst RV, Criado PR, Corrêa JA. Early diagnosis and treatment of Leukocytoclastic vasculitides: case report. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20180072.
- Junek ML, Zhao L, Garner S, Cuthbertson D, Pagnoux C, Koenig CL, et al. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2023;62(7):2517-24.
- Grau RG. Drug-induced vasculitis: new insights and a changing lineup of suspects. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(12):71.
- Brandt HR, Arnone M, Valente NY, Criado PR, Sotto MN. Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação e critérios diagnósticos – Parte I [Small vessel cutaneous vasculitis: etiology, pathogenesis, classification and diagnostic criteria – Part I]. *An Bras Dermatol.* 2007;82(5):387-406. Portuguese
- Gonçalves MS. Vasculites: desafio diagnóstico e terapêutico [Vasculitis: diagnostic and therapeutic challenge]. *Arq Catarinen Med.* 2019;48(4):174-90. Portuguese
- Infarmed. Amoxicilina [homepage]. Lisboa: Infarmed; s.d. Available from: https://app10.infarmed.pt/genericos/genericos_II/lista_genericos.php?tabela=dispt&fonte=dc&escolha_dci=QW1veGJjWxpbmE=

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Conceptualização, MJR e GM; validação, MJR e GM; recursos, MJR e GM;



redação do *draft* original, MJR e GM; revisão, validação e edição do texto final, MJR; supervisão, GM.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Gonçalo Melo

E-mail: goncalo.melo@ulsleziaria.min-saude.pt

<https://orcid.org/0000-0002-2300-0025>

Recebido em 15-06-2023

Aceite para publicação em 31-07-2024

ABSTRACT

ADVERSE REACTION TO AMOXICILLIN: A VASCULITIS CASE REPORT

Introduction: Vasculitis is a heterogeneous group of immune-mediated diseases defined by the inflammation of blood vessels. They can affect vessels of any caliber, resulting in various signs and symptoms, making the diagnosis difficult. This case report shows the importance of anamnesis and careful objective examination, paying attention to potential triggering factors, namely medication intake.

Case description: Male, 71 years old, with a personal history of arterial hypertension, hypertriglyceridemia, and benign prostatic hypertrophy, medicated with losartan + amlodipine and dutasteride + tamsulosin. The patient sought consultation due to a condition compatible with an uncomplicated lower respiratory infection. A diagnosis of community-acquired pneumonia was made, and he was medicated with amoxicillin 500 mg 8/8 h for seven days, with improvement of the symptoms. However, on the tenth day after starting antibiotic treatment started with progressive worsening, with prostration, bilateral subconjunctival haemorrhage, and the appearance of new macular lesions, painful to the touch, dispersed in the palms of the hands and ventral face of the wrists. In the blood tests alterations suggestive of inflammation and autoimmunity were highlighted, which led to a presumed diagnosis of amoxicillin hypersensitivity vasculitis and was medicated with corticosteroid therapy with symptomatic improvement.

Comment: In this case, the multisystemic presentation and the positive response to corticosteroid therapy points to a diagnosis of vasculitis. Skin lesions associated with episcleritis, and asthenia are more suggestive of small vessel vasculitis. This is potentially secondary to a hypersensitivity reaction to the medication with amoxicillin, considering the temporal evolution of the condition, suggestive of an association. To carry out this difficult diagnosis, the general practitioner, by the nature of his work, accompanying the patient longitudinally, is uniquely qualified to identify cases with temporal evolution and associations between pathologies and previous medications.

Keywords: Vasculitis; Hypersensitivity to amoxicillin; Case report.