

Um raro caso de vasculite leucocitoclástica induzida por oxacilina

Cássio Alexandre Oliveira Rodrigues^{1,2} , Vaneska Silveira de Paiva¹ , Rand Randall Martins² 

RESUMO

A vasculite leucocitoclástica é uma patologia cujos mecanismos estão associados ao processo de inflamação vascular. Estima-se que até 24% dos casos de vasculite estão relacionados ao uso de fármacos, sendo os antimicrobianos beta-lactâmicos um dos grupos farmacológicos comumente associados a este desfecho adverso. A oxacilina, uma penicilina semissintética, possui um anel beta-lactâmico que confere atividade biológica e está associada com maior frequência a relatos de vasculite leucocitoclástica. No entanto, casos semelhantes relacionados a esse antimicrobiano são raros, sendo identificados apenas três casos na literatura. Diante desse contexto, relatamos um quarto caso de vasculite leucocitoclástica em um homem de 56 anos, em tratamento com oxacilina, que desenvolveu a vasculite no 3º dia de uso do antimicrobiano. Além da suspensão da oxacilina, ele foi tratado com 125 mg/dia de metilprednisolona endovenosa por sete dias, seguido de 20 mg/dia de prednisona oral por quatro dias, resultando em remissão satisfatória das lesões cutâneas e ausência de novos desfechos adversos. Este caso corrobora a possível relação causal entre o uso de oxacilina e o desenvolvimento da vasculite leucocitoclástica, apesar de sua ocorrência ser rara. A resposta favorável às intervenções terapêuticas, incluindo a suspensão da oxacilina e o uso de corticosteroides, destaca a eficácia dessas abordagens no tratamento dessa complicação.

Palavras-chave: Oxacilina, Beta-Lactamas, Vasculite leucocitoclástica cutânea, Evento adverso, Relato de caso.

INTRODUÇÃO

A vasculite leucocitoclástica é uma condição caracterizada por inflamação dos vasos sanguíneos, que resulta em sintomas generalizados, como artralgia, mialgia, febre e, mais comumente, lesões cutâneas purpúricas, com ou sem dor, nos membros inferiores e superiores, e cujos fatores desencadeantes são diversos: neoplasias, agentes químicos, agentes infecciosos e medicamentos são alguns exemplos¹. Embora a causa da vasculite leucocitoclástica seja idiopática, estima-se que até 24% dos casos estejam relacionados ao uso de fármacos, sendo os grupos mais frequentemente envolvidos nesse desfecho adverso, as sulfonamidas, anti-inflamatórios não esteroidais e antimicrobianos beta-lactâmicos².

A oxacilina é uma penicilina semissintética, do grupo das isoxazolilpenicilinas, com ampla atividade contra cocos gram-positivos e várias espécies de bactérias gram-positivas, cuja estrutura química possui um anel beta-lactâmico que lhe confere a atividade biológica³. Apesar da presença

deste anel, que o coloca em um grupo farmacológico frequentemente associado aos casos de vasculite leucocitoclástica, são raros os relatos de vasculite associada ao uso da oxacilina. Na literatura científica foram encontrados apenas três relatos que associam este antibacteriano ao desfecho adverso^{2,4-5}. Geralmente, seu manejo clínico consiste na suspensão do fármaco associada ao desfecho adverso e, em alguns casos, é necessária a administração de corticosteroides sistêmicos⁵.

Considerando a relevância deste caso para a compreensão e manejo clínico da vasculite leucocitoclástica, esse estudo tem o objetivo de descrever um quarto caso clínico de vasculite leucocitoclástica associada ao uso da oxacilina e as medidas terapêuticas adotadas para solucionar este problema. Este trabalho foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CAAE: 29834320.4.0000.5292), sob o parecer nº 3.994.915. O paciente concedeu sua participação voluntária mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

¹ Hospital do Coração, Natal, (RN), Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Farmácia, Natal, (RN), Brasil.



RELATO DO CASO

Paciente masculino, 56 anos, 86 kg, admitido para tratamento de abscesso pericárdico e infecção do coto do pé direito (amputado), vindo de outra instituição hospitalar a pedido do paciente por histórico de revascularização miocárdica 12 anos antes. O paciente procurou o serviço hospitalar cinco dias antes da admissão com queixa de dor em região do flanco esquerdo com irradiação torácica e para membro superior esquerdo. Veio em estado geral regular, hemodinamicamente estável, afebril, em ar ambiente, referindo apenas discreta dispneia, com ausculta pulmonar bem diminuída à esquerda e abdômen distendido e hipertimpânico, sem demais queixas ou problemas clínicos.

Em tratamento inicial com meropenem e vancomicina, na admissão esse esquema foi substituído por oxacilina (2 g, endovenoso, 4/4 horas) conforme recomendação do infectologista. Uma bacterioscopia da secreção do abscesso mostrou presença de cocos gram-positivos e um resultado de hemocultura, em que a coleta foi realizada na admissão, evidenciou presença de *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina três dias após. Novas hemoculturas foram colhidas duas semanas mais tarde, mas não mostraram crescimento de novos microrganismos. Além da antibioticoterapia, a prescrição ainda contemplou o uso de heparina subcutânea, dipirona, tramadol, pantoprazol e furosemida, todos por via intravenosa, e insulina NPH. Pela via oral, foram prescritos amitriptilina, quetiapina, gabapentina, ácido acetilsalicílico, rosuvastatina, trimetazidina, bisoprolol, isossorbida, simeticona, ácido fólico e complexo B.

No início do **3º dia** de internação, durante a infusão da oxacilina, o paciente se queixou de intensa urticária pelo corpo, sendo medicado com 180 mg de fexofenadina e 20 mg de prednisona, ambos por via oral, havendo remissão da reação urticariforme após medicação. No entanto, poucas horas após o quadro pruriginoso, o paciente evoluiu com formação de petéquias disseminadas por todo o corpo, episódio que o próprio paciente associou ao uso da oxacilina. No dia seguinte, houve descontinuação ao uso deste antimicrobiano que foi substituído por vancomicina (1 g, endovenosa, 12/12 horas) após avaliação médica. Contudo, as petéquias persistiram e evoluíram para lesões purpúricas

palpáveis, sobretudo no dorso das **mãos e** dos pés, sendo solicitada avaliação de um reumatologista.

Na avaliação clínica, o reumatologista descreveu a existência de lesões purpúricas difusas pelo corpo com predominância no dorso dos membros superiores e inferiores (Figura 1), mas sem acometimento de mucosas, face e áreas palmar e plantar. Também relatou não haver evidência clínica e laboratorial de acometimento extracutâneo, bem como a ausência de sinovite. O paciente em nenhum momento, durante o cursar da vasculite, queixou-se de artralgia, dor abdominal, parestesia, febre, calafrios ou demais queixas clínicas que pudessem evidenciar acometimento de outros órgãos.



Figura 1: Múltiplas lesões purpúricas palpáveis nos membros inferior e superior.

Foram solicitados alguns exames laboratoriais para melhor investigação do caso, mas os resultados foram normais para Fator Antinuclear (FAN), Fator Reumatoide (11 UI/mL; Normal: < 14 UI/mL), complemento C3 (115 mg/dL; Normal: 87-200 mg/dL), complemento C4 (45 mg/dL; Normal: 19-52 mg/dL), completo total CH50 (258,6 U/CAE; Normal: 60-265 U/CAE), anticardiolipina IgG (< 9,4 GPL; Normal: < 15,0 GPL) e IgM (< 9,4 MPL; Normal: < 12,5 MPL), anti-HCV, anti-ANCA P e C não reagentes. A única alteração detectada foi o

VDRL, que apresentou reatividade até 1:4. Diante desse resultado, considerou-se inicialmente a hipótese de lesões de causa sífilítica, mas posteriormente essa possibilidade foi descartada com base nos resultados do exame FTA-abs IgG (reagente) e IgM (não reagente), que evidenciou tratar-se apenas de uma cicatriz sorológica.

Diante da ausência de causas fisiológicas que justificasse o episódio de vasculite, o reumatologista diagnosticou o caso como uma reação adversa secundária ao uso da oxacilina. Para tratamento desse desfecho adverso, foi prescrito corticoterapia com metilprednisolona intravenosa (125 mg/dia) por sete dias, que foi substituída posteriormente por prednisona oral (20 mg/dia) por mais quatro dias. Houve boa resposta terapêutica, sendo observado melhora significativa das lesões cutâneas no quinto dia após início da metilprednisolona e quase total remissão das lesões cutâneas no último dia de corticoterapia. Após recuperação e término dos demais tratamentos em vigor, o paciente recebeu alta hospitalar sem demais intercorrências.

DISCUSSÃO

As vasculites são produtos da deposição de imunocomplexos e mecanismos pró-inflamatórios nas paredes dos vasos sanguíneos, manifestando-se majoritariamente como púrpuras cutâneas palpáveis (vasculite cutânea) ou podendo acometer outros órgãos com potencial repercussão clínica significativa. Elas podem ocorrer em pequenos, médios ou grandes vasos⁶. No contexto das vasculites de pequenos vasos, há a vasculite leucocitoclástica, na qual a inflamação é desencadeada pela deposição de imunocomplexos neutrofilicos nas paredes dos vasos sanguíneos, resultante da ativação do sistema complemento, presença de fatores quimiotáticos e moléculas de adesão, que estimulam a cascata inflamatória *in loco* com extravasamento eritrocitário, necrose fibrinoide e leucocitoclasia⁴.

A incidência de vasculite leucocitoclástica na população é baixa, e embora se manifeste principalmente na pele, também pode ocorrer acometimento extracutâneo, mas casos de vasculite associada ao uso da oxacilina são raros, havendo apenas três casos relatados na literatura científica^{2,4-5}. A etiologia da vasculite leucocitoclástica é, na maioria das vezes,

idiopática, embora em algumas situações esteja associada ao uso de certos fármacos, doenças autoimunes, infecções, entre outros^{2,7}. O provável mecanismo fisiopatológico relacionado é o desencadeamento de uma reação de hipersensibilidade do tipo III⁵.

Até onde sabemos, este é apenas o quarto relato desta reação associada a esse antimicrobiano e, apesar de não termos realizado análise histopatológica para confirmação diagnóstica, é plausível considerar que se trata de um caso de vasculite leucocitoclástica devido às características da manifestação clínica aos casos já relatados. A relação temporal entre o uso da oxacilina e o desenvolvimento da vasculite, com suspensão do fármaco associado ao desfecho, melhora do quadro clínico após corticoterapia e ausência de novo quadro, mesmo com o tratamento dos demais medicamentos prescritos, que tiveram pouco ajustes durante o período, sugerem fortemente a oxacilina como fármaco associado a esse adverso.

Outro fator que fortalece essa hipótese é a grande semelhança do caso com o relato de Mericlier *et al.*², embora em nosso caso a vasculite leucocitoclástica tenha se desenvolvido em poucos dias. Quanto ao tempo de exposição e desenvolvimento da reação adversa, nosso caso é semelhante ao de Arsanios *et al.*⁵. A vasculite surgiu após infusão da oxacilina, as lesões foram predominantes no dorso dos membros superiores e inferiores, apresentando características de lesões purpúricas, palpáveis e em algumas áreas com aspecto bolhoso. Além disso, os ajustes na farmacoterapia e os resultados dos exames laboratoriais foram bastante semelhantes aos relatos existentes^{2,4-5}. Aplicamos o algoritmo de Naranjo⁸ para avaliar a causalidade entre o uso da oxacilina e o desenvolvimento da vasculite leucocitoclástica, e nosso caso foi classificado como provável. Isso ocorre devido a estudos anteriores que associaram essa reação adversa ao uso da oxacilina (+1), ao surgimento da reação adversa após a administração do fármaco suspeito (+2), à melhora da reação adversa após interrupção do antimicrobiano (+1) e à ausência de outras causas que pudessem contribuir para a reação adversa (+2).

Todos os medicamentos prescritos e utilizados pelo paciente desde a admissão até ao momento da reação pruriginosa associada ao surgimento das petéquias foram avaliados minuciosamente. Identificou-se que também há relatos de vasculite

leucocitoclástica associado ao uso da quetiapina⁹, gabapentina¹⁰, ácido acetilsalicílico¹¹ e heparina¹². Entretanto, é pouco provável que esses medicamentos tenham desencadeado o problema clínico, exceto pela heparina, pois todos eles já eram utilizados cronicamente em nível domiciliar, sem relatos prévios de casos semelhantes aos apresentados durante a internação hospitalar. O uso da heparina se manteve até alta hospitalar, sem qualquer intercorrência clínica.

O manejo clínico inicial da vasculite depende da gravidade e extensão da enfermidade, sendo amplamente aceito o uso dos corticosteroides para seu tratamento¹³. Neste caso foi administrado metilprednisolona intravenosa por sete dias, seguida de prednisona oral por quatro dias, resultando em remissão satisfatória das lesões cutâneas sem reincidência da vasculite nos dias subsequentes.

CONCLUSÃO

Foi relatado um caso raro de vasculite leucocitoclástica associada ao uso da oxacilina. O manejo terapêutico consistiu na interrupção do medicamento associado à reação adversa e o tratamento com metilprednisolona intravenosa, seguida de prednisona oral. Embora outros medicamentos também estejam associados a essa reação, as evidências clínicas e laboratoriais, juntamente com a revisão comparativa da literatura, reforçam a hipótese de uma associação entre o uso da oxacilina com o desenvolvimento de vasculite leucocitoclástica.

Tal evidência ressalta a importância da monitorização rigorosa de pacientes em tratamento com esse medicamento, especialmente aqueles com suscetibilidade ou histórico de reações adversas vasculares. Além disso, a resposta positiva à abordagem terapêutica adotada, incluindo a suspensão da oxacilina e o uso de corticosteroides, destaca a eficácia dessas intervenções no controle da vasculite leucocitoclástica nesse contexto clínico. Essa informação clínica pode orientar a prática médica ao fornecer diretrizes para o diagnóstico precoce, o manejo adequado e a prevenção de complicações adicionais. Ademais, considerando os danos à saúde e ao aumento dos custos da assistência à saúde relacionadas ao seu tratamento, estudos futuros que avaliem formas de preveni-la são necessários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almasoud AA, Bablghaith ES, Alaaldeenv SI, Falemban A, Shebeeni AA, Bulkhi AA. Ceftriaxone-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report and literature review of antibiotic-induced leukocytoclastic vasculitis. *J Int Med Res.* 2022;50(5):3000605221097768.
2. Mericliiler M, Shnawa A, Al-Qaysi D, Fleisher J, Moraco A. Oxacillin-induced leukocytoclastic vasculitis. *ID Cases.* 2019;17:e00539.
3. Turnidge J. Isoxazolyl Penicillins: Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin and Flucloxacillin. In: Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR, *et al.*, editors. *Kucer's the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* 6th ed. London: ASM Press; 2010. v. 1. cap. 5. p. 100-114.
4. Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with oxacillin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001;39(3):191-4.
5. Arsanios DM, Cabezas DF, Barragán AF, Estupiñán MF, Calderón CM, Muñoz EQ. Tercer caso de vasculitis leucocitoclástica cutánea secundaria al uso de oxacilina: reporte de caso. *Infect.* 2021;25(1):45-48.
6. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds.* 2018;17(4):218-226.
7. Bezerra AS, Polimanti AC, de Oliveira RA, Fürst RVC, Criado PR, Corrêa JA. Early diagnosis and treatment of Leukocytoclastic Vasculitis: case report. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20180072.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
9. Ram D, Mathur S. Quetiapine-induced leukocytoclastic vasculitis. *Indian J Pharmacol.* 2019;51(4):282-283.
10. Rached S, Slim R, Fathallah N, Ghariani N, Nouira R, Sriha B, Ben Salem C. Vasculite cutanée leucocytoclasique induite par la gabapentine [Gabapentin-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis]. *Thérapie.* 2014;69(5):469-71. French.
11. Alokaily FA, Alghamdi M, Almalki AS, Alhussaini H. Aspirin induced leukocytoclastic vasculitis, lower gastrointestinal hemorrhage and acute renal failure (mimicking systemic vasculitis). *Saudi Med J.* 2013;34(4):420-3.
12. de Bats B, Rivard L, Bellemin B, Duflo F, Allaouchiche B, Chassard D. Vasculite leucocytoclasique après injection d'heparine de bas poids moléculaire [Leukocytoclastic vasculitis after injection of low-molecular-weight heparin (letter)]. *Presse Med.* 2000;29(29):1604.
13. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med.* 2021;16(4):831-841.

Contribuição substancial no esboço do estudo ou na interpretação dos dados: CAOR e RRM.

Participação na redação da versão preliminar: CAOR, VSP e RRM.

Participação na revisão e aprovação da versão final: CAOR, VSP e RRM.

Conformidade em ser responsável pela exatidão ou integridade de qualquer parte do estudo:
CAOR e RRM.

Fontes de financiamento:

Este trabalho não recebeu financiamento de qualquer agência de financiamento.

Autor Correspondente:
Cássio Alexandre Oliveira Rodrigues
cassioalexandr3@live.com

Editor:
Prof. Dr. Paulo Henrique Manso

Recebido em: 06/11/2022
Aprovado em: 05/07/2023
