

Dessensibilização oral com izoniazida

JOSEFINA RODRIGUES*, ANDRÉ MOREIRA*, JOÃO FONSECA*, ISABEL CAMÕES**, MARIANELA VAZ*

RESUMO

Os autores propõem protocolo de dessensibilização rápida com Isoniazida em doente com Tuberculose Intestinal grave e reacção de hipersensibilidade a este fármaco sendo esta terapêutica indispensável ao tratamento do doente.

PALAVRAS CHAVE: Anti-tuberculosos, Hipersensibilidade, Dessensibilização

ABSTRACT

ISONIAZIDE ORAL DESENSITIZATION

The authors propose a rapid desensitization protocol with Isoniazide in a patient with severe intestinal tuberculosis and generalized urticarial rash to this drug.

KEY WORDS: Anti-tuberculous Therapy, Hypersensitivity Reactions, Desensitization

INTRODUÇÃO

A Tuberculose continua a ser uma importante causa de mortalidade por agentes infecciosos em todo o mundo, sendo alarmante o aumento de novos casos que anualmente se verifica, atingindo números de 10 milhões de indivíduos infectados com uma previsão de mortalidade de 3,5 milhões de casos em 2005.¹

As reacções adversas a fármacos anti-tuberculosos ocorrem em 5% de doentes tratados podendo ser responsáveis pela suspensão ou mudança do tratamento.^{2,3} Este aspecto torna-se particularmente preocupante nas situações de doença sistémica em que as reacções alérgicas à Isoniazida (INZ) tornam a dessensibilização necessária.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de um homem de 40 anos de idade, sem história de atopia, reacções de hipersensibilidade a outros antibióticos ou medicação antituberculosa prévia. Foi admitido no hospital por febre persistente, tendo sido feito diagnóstico de tuberculose intestinal por laparotomia.

Iniciou regime terapêutico com INZ 300mg/dia,

Rifampicina (RIF) 600 mg/dia, Pirazinamida (PZM) 1500 mg/dia e Ethambutol (ETB) 700 mg/dia sem qualquer reacção. Ao 13º dia de tratamento, 30 minutos após INZ, RIF e ETB surge reacção urticariforme aguda na cabeça, tronco e membros inferiores não acompanhado de angioedema ou dispneia, com rápida resolução após administração endovenosa de prednisolona e hidroxizina intramuscular. Nesse dia, o doente não tomou PZM. No dia seguinte, não faz INZ, faz RIF e ETB nessa manhã, sem queixas mas tem reacção idêntica à descrita, após ter sido administrada PZM, no início dessa tarde. No dia seguinte foi feita provocação com 150 mg INZ que evocou a mesma reacção. Devido ao facto de se apresentar com febre persistente não foi possível avaliar a hipertermia após provocação. Realizamos testes cutâneos *prick* e intradérmicos com INZ, que foram negativos. O doente foi mantido com esquema terapêutico de RIF e ETB sem qualquer reacção. O diagnóstico mais provável nesta altura foi de sensibilização alérgica à INZ e também à PZM. Após consentimento informado, realizamos protocolo de dessensibilização (Quadro 1) à INZ, que decorreu sem problemas, o doente foi capaz de tolerar, sem mais reacções, doses diárias de INZ de 300 mg.

Quadro 1 - Dessensibilização oral com INZ

	Hora	Dose (mg)
Dia 1	9:00	4,6
	9:30	4,7
	10:00	9,4
	10:30	18,8
Dia 2	9:00	37,5
	10:00	75
	11:00	75
	12:00	75
Dia 3 e seguintes	9:00	150
	14:00	150

DISCUSSÃO:

Sendo os testes cutâneos por picada e intradérmicos com INZ negativos o resultado sugeria um mecanismo não IgE mediado. Poderia portanto, tratar-se de um metabolito do fármaco o responsável pela reacção, uma vez que se sabe ser a INZ metabolizada no fígado, dando origem a vários metabolitos "major" e "minor" num processo semelhante ao que ocorre para a penicilina.

* Unidade de Imunoalergologia, H.S.João, Porto

** Serviço de Medicina IV, H.S.João, Porto

Há pelo menos um caso descrito⁴ de um doente com asma ocupacional pela INZ com testes cutâneos por picada positivos para a INZ sugerindo reacção IgE mediada, que não era seguramente o nosso caso. Apesar de descritos casos de rash cutâneo acneiforme, semelhante ao que aparece após terapêutica com inibidores da monoamine oxidase, em doentes a fazer INZ⁵ e ingestão simultânea de alimentos como vinho tinto ou queijos, ao nosso doente foi prescrita dieta isenta de alimentos contendo tiramina ou histamina. *Christine Holland* et al⁶ propuseram protocolo de dessensibilização para INZ e RIF num doente sensibilizado a ambos os fármacos. As reacções de hipersensibilidade com manifestações cutâneas podem também surgir com pirazinamida, sendo no entanto inferiores a 1% dos doentes tratados.³



Figura 1 - Estrutura química da INZ e PZM

Este, parece-nos ser o primeiro caso até agora descrito de sensibilização conjunta à INZ e PZM. Não foi possível confirmar a tolerância posterior à PZM, uma vez que o doente não aceitou ser sujeito a uma segunda provocação com PZM e este fármaco ter sido retirado do esquema terapêutico. Para além da semelhança da estrutura bioquímica entre a INZ e a PZM (Fig. 1), seria seguramente interessante verificar se há também uma configuração espacial semelhante entre os dois fármacos que pudesse explicar em parte a reactividade cruzada encontrada.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Report on the Tuberculosis Epidemic 1996. *World Health Organisation Publications*. 1996
2. DeSwarte RD. Drug allergy--problems and strategies. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:209-224
3. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 1982; 23:56-74
4. Asai, S., Shimoda T, and Fujihara, K. Occupational asthma caused by isonicotinic acid hydrazide inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 80, 578-582. 1987
5. Smith CK and Durack DT. Isoniazid and reaction to cheese. *Ann Intern Med* 88 (4), 520-521. 1978.
6. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest* 1990; 98: 1518-1519.