

Reação anafilactoide por Vancomicina: uma revisão de literatura sobre a Síndrome do Homem Vermelho (SHV)

João Paulo de Moura Fernandes ¹, Luís Felipe Carvalho Pereira ¹, Vinicius Matias de Souza ¹, Paloma Júlia Andrade Moraes ¹, Maria Fernanda Izaias Novais¹, Sophia Alves Vieira ¹, Domingos Kauã Soares de Oliveira ², Ana Lara dos Santos Colares ¹, Francisco Davi Batista de Oliveira ¹, Lucas Gregório Batista ¹, Mateus Soares de Santana ³, Hellen Lúcia Macedo Cruz ⁴.

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A Síndrome do Homem Vermelho (SHV) se caracteriza por manifestações alérgicas ao uso da Vancomicina, antibiótico da classe dos beta-lactâmicos utilizado no tratamento de infecções bacterianas. Este estudo teve o objetivo de analisar os mecanismos farmacológicos da Vancomicina em associação à clínica da SHV, além de uma revisão da fisiopatologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento, como também das novas perspectivas e avanços científicos que possam melhorar o manejo da reação anafilactoide. Realizou-se uma busca nas bases SciELO, PubMed e *Google Scholar* utilizando as palavras chaves “*Vancomycine*”, “*Adverse Reactions*” e “*Red Man Syndrome*”, com recorte temporal de 2003 a 2024. A síndrome se caracteriza por uma reação anafilactoide após infusão rápida de Vancomicina, manifestando-se de forma semelhante à anafilaxia, porém sem a mediação de Imunoglobulina E (IgE), sendo a histamina a principal substância responsável pelas manifestações da síndrome. Algumas pesquisas apontam que a incidência da condição está em torno de 5–13%, especialmente quando a infusão é administrada em menos de 1 hora. Entretanto, outras literaturas divergem apontando que a incidência da síndrome pode chegar a 47%. A manifestação clínica mais comum é a associação entre prurido generalizado e erupções eritematosas cutâneas, acometendo principalmente a face, o pescoço e a parte superior do tronco. O diagnóstico da síndrome é essencialmente clínico, baseado na observação dos sinais e sintomas que surgem durante ou logo após a administração intravenosa de Vancomicina. O tratamento consiste para os casos leves e moderados em pré-tratamento anti-histamínico e redução da taxa de infusão em 50%, ou, pelo menos, 1 grama em 2 horas, enquanto que para os quadros mais graves deve ser feita a dessensibilização rápida, que consiste na administração de pequenas doses da vancomicina até atingir a dose terapêutica, além de cessar o uso de opioides. Conclui-se, por fim, que a SHV corresponde a um quadro de extrema complexidade, exigindo cautela quanto à infusão do fármaco e que merece um olhar atento às suas principais particularidades.

Palavras-chave: Vancomicina, Reações adversas, Síndrome do Homem Vermelho, Antibioticoterapia.

Anaphylactoid reaction to Vancomycin: a literature review on Red Man Syndrome (RMS)

ABSTRACT

Red Man Syndrome (RMS), or Vancomycin Flushing Syndrome, is characterized by allergic manifestations to the use of Vancomycin, an antibiotic of the beta-lactam class used in the treatment of bacterial infections. This study aimed to analyze the pharmacological mechanisms of Vancomycin in association with the RMS clinical aspects, in addition to a review of the pathophysiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment, as well as new perspectives and scientific advances that can improve the management of the anaphylactoid reaction. A search was performed in the *SciELO*, *PubMed* and *Google Scholar* databases using the keywords “*Vancomycine*”, “*Adverse Reactions*” and “*Red Man Syndrome*”, with a time range from 2003 to 2024. The syndrome is characterized by an anaphylactoid reaction after infusion rapid dose of Vancomycin, manifesting itself in a similar way to anaphylaxis, but without the mediation of Immunoglobulin E (IgE), with histamine being the main substance responsible for the manifestations. Some research indicates that the incidence of the condition is around 5–13%, especially when the infusion is administered in less than 1 hour. However, other literature disagrees, pointing out that the incidence of the syndrome can reach 47%. The most common clinical manifestation is the association between generalized itching and erythematous skin eruptions, mainly affecting the face, neck and body. The diagnosis of the syndrome is clinical, based on the observation of signs and symptoms that appear during or shortly after intravenous administration. Treatment consists of antihistamine pre-treatment for mild and moderate cases and reducing the infusion rate by 50%, or at least 1 gram in 2 hours, while for more severe cases rapid desensitization must be performed, which consists of administering small doses of vancomycin until reaching the therapeutic dose, in addition to ceasing the use of opioids. Finally, it is concluded that RMS corresponds to an extremely complex condition, requiring caution regarding the infusion of the drug and that it deserves a close look at its main particularities.

Keywords: Vancomycin, Adverse Reactions, Red Man Syndrome, Antibiotic Therapy.

Instituição afiliada: 1 - Graduando em Medicina na Universidade Federal do Cariri (UFCA), 2 - Graduando em Medicina na Universidade Federal do Ceará (UFC), 3 - Graduando em Medicina na Universidade Central do Paraguai (UCP), 4 - Doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC e Docente pela Universidade Federal do Cariri.

Dados da publicação: Artigo recebido em 17 de Maio e publicado em 07 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p712-731>

Autor correspondente: João Paulo de Moura Fernandes paulo.moura@aluno.ufca.edu.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Vancomicina é um antibiótico de ação bactericida, integrante da classe dos beta-lactâmicos, que tem como principal mecanismo a inibição da síntese da parede celular dos patógenos através dos monômeros de mureína. O fármaco foi descoberto há mais de seis décadas e, até hoje, é altamente empregado dentro das Ciências Médicas contra os cocos e bacilos aeróbicos Gram-positivos, como os *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina (MRSE) e os *Enterococcus* resistentes à amoxicilina (Rubinstein & Keynan, 2014).

A administração do fármaco esteve bastante em debate ao decorrer dos anos, fato esse ligado principalmente às suas impurezas primárias que afetavam o sistema vestibulococlear e as funções renais. No entanto, a sua terapêutica tem grande valia não só no tratamento de infecções cutâneas e dos tecidos moles, bem como tem sido útil no tratamento da osteomielite, da bacteremia e da endocardite na atualidade. Em contrapartida, tem sido descrito na literatura científica efeitos colaterais a curto prazo, como febre, calafrios e flebite, além dos clássicos mecanismos de ataque aos sistemas anteriormente citados (Rubinstein & Keynan, 2014).

A Síndrome do Homem Vermelho (SHV), por sua vez, é uma das principais e mais curiosas manifestações alérgicas decorrente do uso da medicação. A SHV tem sido associada, sobretudo, a três questões: (1) a via de administração, (2) a concentração da Vancomicina e (3) a velocidade de administração do fármaco. Nesse sentido, a ocorrência da condição é considerada uma reação anafilactoide que pode ocorrer de minutos a dezenas de minutos após a infusão rápida da Vancomicina (Zang et al., 2022).

Autores defendem que a SHV seria um tipo especial de dermatite atópica causada pela degranulação dos mastócitos devido às toxinas δ estafilocócicas mais a junção com o próprio antibiótico. A toxina delta seria o principal fator indutor que promove a produção de IL-4 com repercussões típicas de doença urticária sistêmica. Existem duas reações que a Vancomicina pode provocar, a primeira delas seria a anafilática, causada pelo acúmulo de IgE e, a última, chamada de anafilactoide ou pseudoalérgica, sendo uma reação aguda, independente da concentração da imunoglobulina alérgica, mediada por mastócitos (Azimi; Reddy; Lerner, 2017; Zang et

al., 2022).

O MRGPRX2 é um receptor nociceptivo detectado em neurônios sensoriais, ceratinócitos e mastócitos, que leva à liberação das interleucinas 6, 13 e 14, bem como da substância P, que é um neuropeptídeo relacionado ao prurido alérgico. Azimi, Reddy e Lerner (2017) defendem que a Síndrome do Homem Vermelho esteja relacionada, sobretudo, à ativação da via MRGPRX2, nos mastócitos, produzindo, assim, a cascata de manifestações clínicas alérgicas.

No início do uso do antibiótico em questão, pela falta de protocolos claros sobre a infusão correta, a síndrome era mais incidente no mundo, ligada intrinsecamente à alta prevalência de infecções por *Staphylococcus*. Nas pesquisas recentes, os fatores de risco admitidos observaram que são mais suscetíveis à SHV, indivíduos da raça branca - *embora esse tópico seja extremamente sensível, muito debatido e cheio de vieses* - pacientes com histórico prévio de SHV ou de alergias à classe das cefalosporinas, dosagem do fármaco usado igual ou superior a 10 mg/kg e concentração plasmática maior ou igual a 5 mg/mL (Alvarez-Arango et al., 2021; Zang et al., 2022).

Nesse sentido, cabe mencionar que a sintomatologia da enfermidade não é uniforme, pois depende de inúmeros fatores associados ao organismo do acometido e da sua interação ambiental, contudo destacam-se, dentre eles, a urticária, a erupção cutânea, o prurido e o eritema cutâneo difuso, sobretudo, na região da face, pescoço e tórax, que dá o nome característico de *Síndrome do Homem Vermelho* (Alvarez-Arango et al., 2021). Além disso, há ocorrência de parestesias e de hipotensão em casos mais severos.

A nível de diagnóstico da patologia, esse é considerado difícil, sendo de caráter clínico, envolvendo a exclusão de outras doenças de apresentações semelhantes. Desse modo, os achados laboratoriais são inespecíficos e, por conseguinte, servem exclusivamente para auxiliar o profissional no manejo terapêutico do paciente. Também é frequentemente a discussão sobre a diferenciação da reação anafilática ou pseudoalérgica, haja vista que, no paciente, costumam não apresentar um padrão sorológico, histopatológico ou de imagem útil (Zang et al., 2022).

No caráter preventivo, é de suma necessidade a realização de exames que possam detectar o risco da administração da Vancomicina, a exemplo do teste cutâneo

de picada, teste cutâneo intradérmico, teste de liberação de histamina basófila e teste de estimulação de drogas. O controle na velocidade e na concentração da infusão tem obtido destaque para a redução da síndrome, enquanto outros pesquisadores defendem que o pré-tratamento com anti-histamínicos é um mecanismo eficaz na redução da incidência da SHV (Zang *et al.*, 2022). Azimi, Reddy e Lerner (2017) destacam que um antagonista do receptor MRGPRX2 pode ter potencial terapêutico relevante e que os anti-histamínicos não tem relação com a melhora do paciente, tampouco com uma medida de proteção à exposição de Vancomicina.

O presente estudo teve o objetivo de resgatar os aspectos farmacológicos da Vancomicina recordando os seus mecanismos de ação, em busca de relacioná-los com a apresentação clínica da Síndrome do Homem Vermelho. Ademais, a revisão almejou a compreensão da fisiopatologia da SHV, bem como dos dados epidemiológicos, clínicos-diagnósticos e terapêuticos sobre a enfermidade, dando ênfase também às novas perspectivas e aos avanços científicos que possam melhorar o manejo da reação anafilactoide.

METODOLOGIA

Para a construção do presente estudo foi realizada uma revisão de literatura através da pesquisa de Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) nas seguintes plataformas de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Public Medline* (PubMed) e *Google Scholar*, além do recorte temporal dos últimos dez anos (2003-2024). Como palavras-chave foram utilizadas: “*Vancomycine*”, “*Adverse Reactions*” e “*Red Man Syndrome*”, além da adoção da expressão booleana “AND” e “OR” com o intuito de interseccioná-las e aumentar a abrangência de resultados. Ademais, foi utilizado a literatura cinzenta que serviu de contextualização e de aprofundamento do embasamento teórico apresentado.

Os critérios adotados para a inclusão dos trabalhos científicos encontrados foram: (a) artigos disponíveis em português, inglês ou espanhol; (b) artigos disponibilizados em íntegra e gratuitamente; (c) artigos com foco no tema da pesquisa aqui elucidada. Por outro lado, foram excluídas cartas ao editor, comentários e artigos

de revisão que não se encaixavam no escopo da presente revisão.

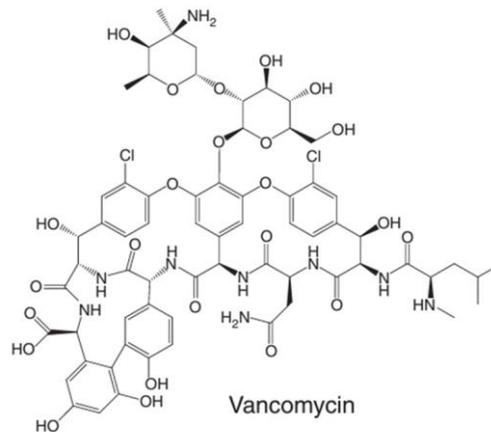
As produções encontradas foram analisadas, primariamente, por meio da leitura do seu título, resumo e escopo. Os artigos que se encaixaram nos critérios adotados foram completamente examinados e os que atendiam aos critérios de inclusão foram tabelados em uma planilha que continha o ano de publicação, o periódico, os autores e a base de dados a qual pertence. Essa compilação de dados ocorreu no *software Microsoft Office Word* e as informações encontradas foram correlacionadas com base nos parâmetros destacados. A construção do presente artigo se deu, por fim, por intermédio da síntese de dados de maneira dissertativa, levando em conta tanto os aspectos qualitativos, quanto os quantitativos dos estudos supervisionados.

RESULTADOS

Mecanismo de ação da Vancomicina e seus efeitos adversos

A Vancomicina (VCM) é o mais antigo antibiótico glicopeptídico que ainda se encontra em utilização na atualidade, sendo anexada à lista de medicações essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS). Seu nome deriva do inglês “*vanquish*”, cuja tradução ao português é “derrotar”, o que alude ao seu potencial de eliminação de bactérias gram-positivas, agindo diretamente na síntese da parede celular bacteriana. De origem natural, a VCM foi purificada, em 1953, a partir de uma cultura de *Amycolatopsis orientalis*, sendo administrada nos Estados Unidos com permissão do FDA (*Food and Drug Administration*) em 1955 para o tratamento do gênero *Staphylococcus* resistente à penicilina (Zeng et al., 2016). A **Figura 1** retrata a fórmula estrutural da Vancomicina.

Figura 1 - Fórmula estrutural da Vancomicina.



Legenda: A fórmula estrutural da Vancomicina apresenta poli-álcoois, ácidos carboxílicos, fenóis, além de um conjunto de aminas e amidas.

Fonte: Adaptado de Zeng et al (2016).

O mecanismo de ação dessa droga é a partir da inibição da síntese da parede celular da bactéria, especificamente, o composto atua na biossíntese do peptidoglicano, inibindo-a. A parede celular bacteriana é composta de peptidoglicanos responsáveis por englobar todo o microrganismo. No caso de bactérias Gram-positivas, a substância mencionada encontra-se em maior quantidade quando comparada a bactérias Gram-negativas, ela forma camadas sobrepostas que são largas e insolúveis, as quais chegam a um total de 40 estratos compostos de unidades estruturais de N-acetil-glicosamina e de N-acetilmurâmico. Esse último mencionado contém pequenos resíduos peptídicos laterais com ligações cruzadas, o que confere a estrutura formada resistência polimérica.(Zeng *et al.*, 2016).

A vancomicina, especificamente, atua inibindo a transglicosilação, uma vez que irá se unir com uma alta carga de afinidade aos resíduos terminais laterais D-alanil D-alanina dos precursores lipídicos da parede celular, assim, bloqueando a ligação ao polímero glicopeptídico (Bruniera *et al.*, 2015). Observou-se que a ligação responsável por unir o D-alanil-D-alanina pentapeptídeo a VCM é uma ligação de hidrogênio, o que confere ao complexo formado certa estabilidade (Zeng *et al.*, 2016).

Nesse contexto, relativo ao seu processo de metabolização, a VCM apresenta uma baixa taxa de absorção gastrointestinal, sendo administrada preferencialmente por via intravenosa, o que gera uma concentração plasmática média entre 15 e 30 µg/ml

após 1 hora de infusão. A droga citada é majoritariamente eliminada por vias renais, com um percentual de apenas 5% sendo metabolizado. Quanto ao seu tempo de meia-vida, ele varia entre 4 e 11 horas, a depender do quadro nefrótico apresentado, a título de curiosidade: indivíduos com função renal normal apresentam tempo de meia-vida próximo a 6h, enquanto aqueles com insuficiência renal podem chegar até 7 dias (Bruniera *et al.*, 2015).

A Vancomicina, assim como outros medicamentos, pode acarretar efeitos colaterais significativos. Um dos seus efeitos principais efeitos está sendo discutido neste artigo, a Síndrome do Homem Vermelho (SHV), que ocorre durante ou logo após a infusão demasiadamente rápida da substância, o qual é caracterizado como uma reação anafilactoide que apresenta erupção eritematosa com prurido que atinge a região do rosto, pescoço e a parte superior do tronco (Azimi; Reddy; Lerner, 2017).

Desde a sua aprovação, em 1958, que há preocupações com o efeito nefrotóxico da Vancomicina, a taxa de toxicidade renal relatada na literatura médica ainda é bastante discrepante, variando de 0 a 40% conforme o estudo. Destes, a maioria são estudos retrospectivos e normalmente estão sujeitos a diversos fatores de confusão, já que frequentemente são realizados com pacientes em estado grave acometidos com outros potenciais causadores de lesão renal. A nefrotoxicidade, geralmente, é manifestada após 4 a 8 dias de terapia e, na grande maioria dos casos, não necessita de hemodiálise, podendo ser revertida (Filippone; Kraft; Farber, 2017).

Fatores como a dose diária total, duração do tratamento, níveis mínimos, área sob a curva de concentração (AUC), doença renal preexistente, obesidade e outras nefrotoxinas foram identificadas como agentes que predispõem com maior facilidade a Insuficiência Renal Aguda (IRA), em pacientes tratados com o fármaco. O mecanismo da toxicidade renal pela Vancomicina ainda não foi completamente definido, mas estudos recentes apontam o estresse oxidativo e danos às células tubulares proximais como a principal causa (Filippone; Kraft; Farber, 2017).

Além disso, a ototoxicidade é outro efeito adverso de grande importância, haja vista que diversos casos de perda auditiva associada à VCM são descritos na literatura. O mecanismo de lesão consiste no dano direto causado pelo medicamento ao ramo

auditivo do nervo vestibulococlear (VIII par), a lesão está relacionada às altas concentrações plasmáticas da droga (60 - 100 μ /ml), capaz de causar dano irreversível. Outras reações adversas podem ocorrer durante a terapia com uso da Vancomicina, como febre, exantema, hipotensão, taquicardia, flebite, calafrios e complicações intravenosas periféricas. Ademais, as diretrizes internacionais sobre o uso seguro da VCM ainda são questionáveis e geram incertezas acerca da dosagem correta, aumentando o risco de possíveis agravos (Bruniera *et al.*, 2015).

Fisiopatologia

A Síndrome do Homem Vermelho é caracterizada como uma reação anafilactoide em resposta à infusão rápida de vancomicina, manifestando-se clinicamente de maneira semelhante à anafilaxia, porém sem a mediação de Imunoglobulina E (IgE). Essa síndrome é provocada pela degranulação de mastócitos e basófilos, liberando de grande quantidade de histamina independentemente de IgE ou do sistema complemento (Azimi; Reddy; Lerner, 2017; Alvarez-Arango *et al.*, 2021; Damasceno *et al.*, 2023).

Acredita-se que esse processo ocorre devido à ativação do receptor MRGPRX2 por uma associação entre a vancomicina e a δ toxina estafilocócica. Esse receptor transmembrana acoplado à proteína G, presente nos mastócitos, neurônios sensoriais e queratinócitos, desempenha papel na defesa do organismo e nas reações alérgicas, sendo especialmente importante nas reações anafilactoides não-dependentes de IgE. A ativação do MRGPRX2 provoca uma rápida secreção de grânulos homogêneos de histamina presentes nos mastócitos, ao contrário da ativação dos receptores de IgE, que resulta na secreção gradual de grânulos heterogêneos de histamina. Além da histamina, outros mediadores inflamatórios também têm sua secreção induzida pela ativação do receptor, a exemplo de Interleucinas 6, 13 e 14, fator de necrose tumoral, prostaglandinas D2 e substância P, um neuropeptídeo associado ao prurido presente no quadro (Azimi; Reddy; Lerner, 2017; Navinés-Ferrer *et al.*, 2018; Porebski *et al.*, 2018).

A histamina é a principal substância responsável pelas manifestações clínicas da síndrome, pois, ao ser liberada, ela se liga a receptores nos vasos sanguíneos e na

musculatura lisa, desencadeando uma série de alterações intracelulares. Ela provoca a degradação do fosfatidilinositol (PIP₂) em trifosfato de inositol (IP₃) e diacilglicerol (DAG), que atuam como segundos mensageiros promovendo diversas mudanças na célula (Abbas *et al.*, 2019).

Nos vasos sanguíneos, a histamina causa a contração das células endoteliais, promovendo o aumento da permeabilidade vascular e permitindo o extravasamento plasmático para os tecidos. Além disso, essa substância também estimula as células endoteliais a produzirem substâncias relaxantes para a musculatura lisa, como prostaciclina e óxido nítrico, causando vasodilatação. Essas alterações vasculares explicam o eritema, edema e, até mesmo a hipotensão que pode estar presente em alguns casos. Já na musculatura lisa, a ação histaminérgica causa a contração da musculatura lisa brônquica e intestinal, podendo acarretar em broncoespasmo e aumento do peristaltismo (Abbas *et al.*, 2019).

Epidemiologia

A epidemiologia da Síndrome do Homem Vermelho revela que essa condição é frequentemente associada à infusão rápida na primeira dose de uso da Vancomicina, embora essa reação anafilactoide possa ocorrer também após uma infusão lenta ou ocorrer pela primeira vez após várias doses do antibiótico sem ter apresentado intercorrências anteriores (Alvarez-Arango *et al.*, 2021; Sivagnanam & Deleu, 2003).

Algumas pesquisas apontam que a incidência da condição está estimada em torno de 5–13% dos pacientes, especialmente, quando a infusão é administrada em menos de 1 hora. Todavia, a literatura apresenta divergências em relação a essa informação e outros estudos apontam que a incidência da síndrome pode chegar a 47% entre pacientes com infecções. A multiplicidade de fenótipos da SHV pode ser responsável por estimativas de incidência discordantes na literatura (Alvarez-Arango *et al.*, 2021; Sivagnanam & Deleu, 2003).

Os fatores de risco descritos para a ocorrência da síndrome em questão incluem uso anterior de anti-histamínicos por qualquer razão, pacientes com histórico prévio da síndrome, além do uso de doses e de concentrações altas da Vancomicina. Além disso, caucasianos e outros grupos étnicos - *não afro-americanos* - têm maior probabilidade

de serem diagnosticados com sintomas da Síndrome do Homem Vermelho. Ser afro-americano é descrito como uma condição de caráter “protetor” contra a condição. Outrossim, pacientes do sexo masculino são mais propensos à condição do que pacientes do sexo feminino e indivíduos com comorbidades crônicas também são mais suscetíveis (Alvarez-Arango *et al.*, 2021; Myers *et al.*, 2012).

Estudos demonstraram que uma porcentagem ainda desconhecida da população pode ser mais propensa a liberar uma grande quantidade de histamina em resposta à VCM, sendo, portanto, esses indivíduos mais predispostos a desenvolver a Síndrome do Homem Vermelho. Vale ressaltar, ainda, que as reações mais graves estão mais associadas a pacientes com menos de 40 anos de idade, principalmente crianças, e pacientes que receberam Vancomicina no passado, sem histórico da síndrome, não apresentaram risco maior de desenvolvê-la do que aqueles que nunca foram expostos à substância (Sivagnanam & Deleu, 2003).

Manifestações Clínicas

A Síndrome do Homem Vermelho (SHV) se manifesta de diferentes formas nos pacientes, podendo variar de um prurido simples a sintomas os quais colocam o paciente em risco iminente. Essas variações possuem relação direta com o grau de sensibilidade dos pacientes em relação à Vancomicina, com a dose aplicada e com a forma na qual ela foi administrada, ocorrendo majoritariamente em infusões endovenosas rápidas. Os sinais clínicos dessa síndrome aparecem, geralmente, de 4 a 10 minutos após o início da infusão ou até 7 dias após a finalização da administração do medicamento (Bruniera *et al.*, 2015; De Luca; Holmes; Trubiano, 2020).

A manifestação clínica mais comum da SHV é a associação entre Prurido Generalizado e Erupções Eritematosas Cutâneas (EEC) (observe a **Figura 2**). Os locais comumente afetados por esses sinais são a face, o pescoço e a parte superior do tronco, podendo aparecer isoladamente ou concomitantemente nessas partes do corpo. As EECs podem surgir também nas extremidades corpóreas (pernas e braços), apesar de que, além de esporádica, essa manifestação geralmente está relacionada com um quadro clínico mais leve da síndrome (Martel; Jamil; King, 2020).

Figura 2 - Erupções eritematosas cutâneas presentes na SHV.



Legenda: EECs no rosto de paciente branco, sendo mais notável as lesões nas bochechas e nas regiões perioral e palpebral inferior.

Fonte: Shrivastava & Shrivastava (2024).

Em casos de considerável sensibilidade à Vancomicina, o paciente pode apresentar, além dos sintomas citados anteriormente, cefaleia, febre, tontura, agitação, fraqueza, queimação, espasmos musculares do tronco, náuseas, vômitos e angioedema. Esse grau de manifestação da SHV sempre requer uma intervenção eficiente, visto que o agravamento dos sintomas são um perigo constante para a pessoa acometida (Neto *et al.*, 2021).

Quando há alta sensibilidade à VCM ou a infusão extremamente rápida do medicamento, é possível observar, ainda, um quadro clínico de hipotensão, dispneia e taquicardia. Nessa apresentação grave da SHV, é essencial o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, pois, quando somado aos demais sintomas citados, o paciente pode sofrer uma parada cardíaca e, conseqüentemente, ir a óbito (Neto *et al.*, 2021; Khakurel & Rawal, 2021).

O aparecimento dos sinais clínicos da SHV é muito mais comum em pacientes com a função renal prejudicada, devido à excreção da Vancomicina ser majoritariamente por filtração glomerular. Apesar disso, mesmo em casos em que a atividade renal seja previamente normal, a própria infusão rápida do medicamento pode levar a um declínio significativo da função dos rins, explicado pelo significativo efeito nefrotóxico do fármaco. Nos pacientes acometidos pela SVH com concomitante insuficiência renal, os sintomas mencionados anteriormente podem ser ainda mais agravados, principalmente os relacionados ao quadro mais grave da síndrome (Damasceno *et al.*, 2023; Kapitza; Löwe; Matern, 2023).

Métodos Diagnósticos

O diagnóstico da Síndrome do Homem Vermelho é primariamente clínico, baseado na observação dos sinais e sintomas que surgem durante ou logo após a administração intravenosa de Vancomicina. A identificação rápida e correta da síndrome é essencial para a implementação de medidas terapêuticas apropriadas e a prevenção de complicações. O primeiro passo no diagnóstico é obter um histórico clínico detalhado. É fundamental perguntar ao paciente se ele recebeu uma infusão de VCM recentemente, pois a correlação temporal entre a infusão e o início dos sintomas é crucial para o diagnóstico. Ademais, também é importante determinar a dose e a velocidade da infusão de vancomicina, já que infusões rápidas (menos de 60 minutos) estão mais frequentemente associadas à síndrome (Neto *et al.*, 2021).

O exame físico é uma parte crucial do diagnóstico. Durante o exame, o médico deve procurar por erupções cutâneas eritematosas (vermelhas) que tipicamente começam no rosto, pescoço e parte superior do tronco. A avaliação da extensão e gravidade das erupções é importante, pois elas podem se espalhar para outras partes do corpo em casos mais graves. Além das manifestações cutâneas, é comum que os pacientes relatem sensações de calor e de prurido (coceira). Outra parte essencial do exame físico é a verificação de sinais de reações sistêmicas: febre, angioedema e taquicardia podem ocorrer em casos mais graves (Chen *et al.*, 2018).

A anafilaxia é um diagnóstico diferencial para a Síndrome do Homem Vermelho, sendo considerada uma condição bastante rara em relação ao uso de vancomicina. Nesse caso, o paciente costuma apresentar sintomas como broncoespasmo e desconforto respiratório. Outrossim, para que haja uma reação anafilática é necessária uma exposição prévia da Vancomicina, o que não se faz necessário na Síndrome do Homem Vermelho. Por fim, não há um diagnóstico sorológico ou histopatológico que auxilie na detecção dessa enfermidade (Chen *et al.*, 2018; Zang *et al.*, 2022).

Tratamento

A Síndrome do Homem Vermelho, ou Reação à Infusão de Vancomicina, é mediada pela degranulação dos mastócitos proporcional à taxa de infusão, com aumento da histamina plasmática e apresentação de sintomas, como rubor, prurido e erupção cutânea (Zhu *et al.*, 2022).

Em casos leves e moderados, deve ser feito o pré-tratamento anti-histamínico e redução da taxa de infusão em 50% ou mais, ou, pelo menos, 1 grama em 2 horas. Caso os sintomas correspondam ao quadro grave, refratário ou provável anafilaxia mediada por IgE, deve ser feita a dessensibilização rápida, que consiste na administração seguida de pequenas doses da vancomicina até atingir a dose terapêutica, além de cessar o uso de opioides. Cerca de 30% dos pacientes em dessensibilização apresentam reações transitórias leves. Na condição de falha da dessensibilização rápida, podem ser feitos protocolos lentos. Se alguma das manifestações envolver Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs, em inglês), como a Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, o uso da medicação deve ser evitado e a dessensibilização é contraindicada (Zhu *et al.*, 2022).

Novas perspectivas e avanços científicos

De início, antes de administrar a Vancomicina, é importante entender os métodos de detecção que identificam as pessoas que compõem o grupo de risco para o desenvolvimento da Síndrome do Homem Vermelho (SHV). Esses métodos são: teste de pele comum, teste de pele intradermal, teste de liberação de histamina e teste de

estimulação por droga. Entretanto, estudos revelaram que o teste de pele comum não consegue identificar com clareza a severidade da enfermidade. Além disso, especialistas definiram que a quantidade de pele recomendada para a adequada execução dos testes de pele varia de 50mg/ml para o teste comum a 0,005mg/ml para o teste intradermal. Quanto ao teste de liberação de histamina, há um debate, na comunidade acadêmica, a respeito de como a quantidade de histamina liberada influencia o quadro de severidade da SHV. Enquanto pesquisas antigas associavam a abundância de histamina com agravamentos da patologia, estudos mais recentes mostraram que não há uma relação linear entre a intoxicação por Vancomicina com o montante de histamina liberado (Yadav *et al.*, 2022).

Ademais, a forma mais comum de administração da Vancomicina é a forma intravenosa, contudo, na literatura médica há relatos de uso oral. Nesse sentido, em razão da baixa absorção do medicamento pelo trato gastrointestinal – *cerca de 80% da droga é eliminada pela urina* – a intoxicação anafilactoide por VCM é mais rara. É comum, em pacientes com doenças renais, o desenvolvimento da Síndrome do Homem Vermelho. Isso ocorre devido ao fato de que o antibiótico permanece em grande concentração no organismo, tendo em vista a dificuldade de excretar essa substância dada a insuficiência da atividade renal. Surge, nesse aspecto, uma carência em formas alternativas de tratar os pacientes com patologias renais que necessitam de Vancomicina, a fim de que não venham a desenvolver a SHV (Zang *et al.*, 2022).

Com o objetivo de comparar qual era o melhor método para tratar a patologia, um estudo aplicou duas condutas diferentes: no grupo 01, a aplicação de Vancomicina intravenosa foi feita de forma gradual por 2 horas, até atingir a quantidade necessária do medicamento no organismo; o grupo 02, por sua vez, recebeu um pré-tratamento baseado na administração de anti-histamínico e de placebo. O estudo mostrou que a aplicação do medicamento paulatinamente resultou na redução da incidência e da severidade da SHV. Diversas análises acadêmicas mostram que o uso de anti-histamínicos podem diminuir os efeitos da rápida infusão de VCM. Não obstante, pesquisadores descobriram, por meio de um estudo de feito durante o período de 21 anos, que, indivíduos que já receberam, no mínimo, uma dose de Vancomicina, têm a tendência a desenvolver a Síndrome do Homem Vermelho caso usem anti-histamínicos



(Yadav *et al.*, 2022).

Outrossim, a ativação do neurônio receptor MRGPRX 2 induz a liberação de diversos mediadores pró-inflamatórios, como a histamina, a interleucina, fator de necrose tumoral e prostaglandina 2. A Vancomicina e a toxina *Staphylococcal* delta podem ativar a resposta dos antagonistas do MRGPRX 2 e, assim, aliviar a SHV (Yadav *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a Síndrome do Homem Vermelho corresponde a um quadro de extrema complexidade, exigindo cautela quanto a infusão do fármaco, evitando assim reações anafiláticas devido a super estimulação de células imunes no corpo em resposta à vancomicina. A histamina é a principal substância responsável pelas manifestações clínicas da síndrome. Ao ser liberada, ela se liga a receptores nos vasos sanguíneos e na musculatura lisa, desencadeando uma série de alterações intracelulares. A doença se manifesta de diferentes formas nos pacientes, podendo variar de um prurido simples a sintomas os quais colocam o paciente em risco iminente. Essas variações possuem relação direta com o grau de sensibilidade dos pacientes em relação à vancomicina.

Nesse sentido, conclui-se que a identificação rápida e correta da síndrome é essencial para a implementação de medidas terapêuticas apropriadas e a prevenção de complicações. Após identificar a doença, deve ser feito o pré-tratamento anti-histamínico e redução da taxa de infusão em 50% ou mais. Uma vez que o prurido e as erupções eritematosas cessarem, o tratamento com infusão pode retomar a um ritmo menor.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. *et al.* *Imunologia Celular e Molecular*. 9. ed. Rio De Janeiro (Rj): Elsevier, 2019. ISBN: 13.978-8535290745.



ALVAREZ-ARANGO, S. *et al.* Vancomycin Hypersensitivity Reactions Documented in Electronic Health Records. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(2), 906–912. 9 fev. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.027>.

ALVAREZ-ARANGO, S. *et al.* Vancomycin Infusion Reaction - Moving beyond "Red Man Syndrome". *N Engl J Med.* 2021 Apr 8;384(14):1283-1286. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmp2031891>.

AZIMI, E.; REDDY, V. B.; LERNER, E. A. Brief communication: MRGPRX2, atopic dermatitis and red man syndrome. *Itch (Phila).* 2017 Mar;2(1):e5. DOI: <https://doi.org/10.1097/itx.0000000000000005>.

BRUNIERA, F. R. *et al.* The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 19, n. 4, p. 694–700, 1 fev. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753888/>.

CHEN, C.-T. *et al.* Red man syndrome following the use of vancomycin-loaded bone cement in the primary total knee replacement. *Medicine*, v. 97, n. 51, p. e13371, dez. 2018.

DAMASCENO, M. P. DOS R. *et al.* Reação à infusão de vancomicina: relato de caso. *Revista de Medicina*, v. 102, n. 1, 6 mar. 2023. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v102i1e-199049.

DE LUCA, J. F.; HOLMES, N. E.; TRUBIANO, J. A. Adverse reactions to vancomycin and cross-reactivity with other antibiotics. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, v. 20, n. 4, p. 352–361, 1 ago. 2020.

FILIPPONE, E. J.; KRAFT, W. K.; FARBER, J. L. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2017.

KAPITZA, C.; LÖWE, N.; MATERN, C. Vancomycin flushing syndrome following oral administration of vancomycin. *Deutsches Ärzteblatt international*, 9 jan. 2023.

KHAKUREL, S. & RAWAL, S. Vancomycin induced cardiac arrest: a case report. *Journal of Medical*



Case Reports, v. 15, n. 1, 16 fev. 2021.

MARTEL, T. J.; JAMIL, R. T.; KING, K. C. Red Man Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 25 jan. 2023.

MYERS, A. L. *et al.* Defining risk factors for red man syndrome in children and adults. The Pediatric infectious disease journal, 31(5), 464–468. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31824e10d7>.

NAVINÉS-FERRER, A. *et al.* MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. Scientific Reports, v. 8, n. 1, 2 ago. 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-29965-8.

NETO, A. A. F. M. *et al.* Síndrome do Homem Vermelho / Red Man Syndrome. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 5, p. 20234–20239, 27 set. 2021.

POREBSKI, G. *et al.* Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. Frontiers in Immunology, v. 9, 20 dez. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03027

RUBINSTEIN, E. & KEYNAN, Y. Vancomycin revisited - 60 years later. Front Public Health. 2014 Oct 31;2:217. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00217>.

SHRIVASTAVA, S.; SHRIVASTAVA, S. Vancomycin Flushing Syndrome: A Case Report. Curēus, 17 abr. 2024.

SIVAGNANAM, S., & DELEU, D. Red man syndrome. Critical care (London, England), 7(2), 119–120. 7 abril 2003. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc1871>.

YADAV, S., HASHMI, M. U., SHAH, S., SARWAR, A., IBRAHIM, R. Red Man Syndrome Due to Oral Vancomycin in Chronic Kidney Disease Patients: A Case Report. **Cureus**, v. 14, n. 10, oct. 2022. Disponível em: . Acesso em: 4 jul. 2024.

ZANG, T. *et al.* A typical case had rare immediate and delayed red man syndrome multiple times



after norvancomycin injection: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 25;101(47):e32047. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032047>.

ZENG, D. *et al.* Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 12, p. a026989, 23 set. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1101%2Fcshperspect.a026989>.

ZHU, Linda J. *et al.* Road less traveled: drug hypersensitivity to fluoroquinolones, vancomycin, tetracyclines, and macrolides. *Clinical reviews in allergy & immunology*, v. 62, n. 3, p. 505-518, 2022.