

FARMACODERMIAS

- ⊗ Exantema, Urticaria, Erupção medicamentosa, Erupção pigmentar fixa, Steven Johnson, NET, DRESS.
- ⊗ INTRODUÇÃO
- ⊗ Reação cutânea adversa a droga é qualquer efeito indesejável na estrutura ou função da pele, seus anexos ou mucosas.
- ⊗ A pele é o órgão acometido com mais frequência pelas reações medicamentosas 45%.
- ⊗ Estima-se que esta presente em:
 - 2% da população adulta
 - 4% da população pediátrica
 - 10-20% dos doentes hospitalizados

- ⊗ TIPOS DE EFEITOS ADVERSOS AO USO DE DROGAS
- ⊗ **TIPO A: dose dependente e previsíveis** – 85 a 90% das RADs (reações adversas a drogas) – são reações tóxicas, efeitos colaterais e interações medicamentosas – podemos prever.
- ⊗ **TIPO B: dose independente e imprevisíveis** – 10 a 15% das RADs. São em geral não associados aos efeitos farmacológicos das drogas e ocorrem em pessoas susceptíveis, reações de intolerância, de idiosincrasia, alérgicas, pseudoalérgicas (não é imunomediada – libera substâncias mas sem passar pelo sistema imune).
- ⊗ Podem ter:
 - Mecanismo alérgico ou imunológico – reação de hipersensibilidade a droga
 - Mecanismo não alérgico ou não imunológico
- ⊗ O principal tratamento é retirar a droga.

- ⊗ FATORES DE RISCO
- ⊗ Número de drogas utilizadas
- ⊗ Idade – quanto mais novo e quanto mais velho tem sistemas enzimáticos com pouca informação e outros com menor capacidade de carrear proteínas.
- ⊗ Variação genética no metabolismo da droga – acetiladores lentos (pacientes HIV, japoneses que acetilam menos o álcool)
- ⊗ História familiar e ou individual de alergia a drogas
- ⊗ Hepatopatias, nefropatias, leucemia linfocítica aguda (todas alteram o metabolismo das drogas)
- ⊗ Portadores de algum fenótipo do complexo HLA

- ⊗ DIAGNOSTICO
- ⊗ O diagnóstico da droga não é fácil, não existem exames laboratoriais confirmatórios. É baseado na análise de dados clínicos, fatores cronológicos e pesquisa da literatura.
- ⊗ O tempo decorrido entre o início da ingestão do agente e do quadro clínico é a chave para o diagnóstico da droga.

- ⊗ Nas reações imunologicamente mediadas ocorre dentro de 8 a 21 dias após a exposição ao agente.
- ⊗ PARAMETROS PARA DIAGNOSTICO DA DROGA RESPONSÁVEL PELA ERUPÇÃO MEDICAMENTOSA
- ⊗ **Características clínicas** – tipo de lesão primária, ex eritema pigmentar fixo é mais comum na face e membros, Steven Johnson tem que acometer mucosas. Verificar a distribuição, número de lesões, se há envolvimento mucoso. Sinais e sintomas – febre, prurido, linfadenomegalia e acometimento visceral.
- ⊗ **Fatores cronológicos** – documentação de todas as drogas ingeridas pelo doente com data de introdução, data do início da erupção, tempo de intervalo entre a data de introdução e o início da reação medicamentosa, resposta à retirada da droga.
- ⊗ **Pesquisa na literatura** – medicação recente no mercado deve ser feita analogia com classe medicamentosa.
- ⊗ VIOX – ótimo antiinflamatório. Era uma medicação cara, fez um sucesso, mas começou a ser utilizado para dores crônicas e na sua bula diz que não pode ser usado por mais de 30 dias. Para pacientes cardiopatas aumentou o risco de infarto e AVC. Ele foi mal utilizado.
- ⊗ As reações mais frequentes são: exantema (rash), urticária e eritema pigmentar fixo.
- ⊗ As reações medicamentosas graves são o espectro: **síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidermica Tóxica**, Síndrome de Hipersensibilidade à droga – **DRESS** (Drug Rash with eosinophils and systemic symptoms). São graves pq podem matar.
- ⊗ Exantema – erupção maculo-papulosa, eritematosa em diversos graus, geralmente descamativa.
- ⊗ Eritema Polimorfo Minor ou Major – pode ou não evoluir para Steven Johnson (descolamento de menos de 10% da pele), NET (descola mais de 30%). Os demais estão entre 10 e 30%.

⊗ EXANTEMAS

- ⊗ Definido como eritema generalizado agudo e de duração relativamente curta. Pode ser:
 - **Morbiliforme ou rubeoliforme** – há áreas de eritema entremeadas por áreas de pele sã
 - **Escarlatiniforme** – quando é difuso e uniforme.
- ⊗ São denominados reações medicamentosas maculopapulares ou rushes por drogas.
- ⊗ Na infância acometem 10 a 20% dos exantemas (dos demais são por vírus – principal causa ainda é infecciosa).
- ⊗ Nos adultos acomete 50 a 70% dos exantemas (pode ser viral, mas é menos comum)
- ⊗ As principais drogas responsáveis são: aminopenicilinas, sulfonamidas, cefalosporinas, anticonvulsivantes, alopurinol.
- ⊗ QUADRO CLÍNICO
- ⊗ Inicia 7 a 14 dias após a medicação e responde rápido quando retiramos a medicação. Raramente inicia após a retirada da droga.
- ⊗ Início mais precoce na reexposição (quando toma a droga novamente).
- ⊗ Maculas eritematosas de distribuição simétrica, iniciando pelo tronco e MMSS com progressão confluenta.

- ⊗ Raramente tem lesões mucosas.
- ⊗ Prurido e febre baixa.
- ⊗ Evolução com descamação e ou hiperpigmentação residual.
- ⊗ Desaparecimento em 1 a 2 semanas sem sequelas
- ⊗ Dx diferencial principal – exantemas virais
- ⊗ Pode significar fase inicial de erupções mais graves – DRESS, SSJ, NET
- ⊗ TRATAMENTO
- ⊗ Suspensão da droga, sintomático com anti-histaminicos e corticoides tópicos. Corticoides sistêmicos geralmente não são utilizados, somente em casos mais graves, com piora na evolução – Prednisona 0,5 a 1 mg-kg-dia.
- ⊗ Quando pos viral não vamos dar corticoide sistêmico, a não ser que justifique a piora do quadro.

⊗ ERITEMA PIGMENTAR FIXO

- ⊗ É subdiagnosticado.
- ⊗ A erupção fixa medicamentosa é caracterizada pela recidiva da lesão na mesma localização após reexposição ao medicamento desencadeante. Incidência variável, mais comum entre os 20-40 anos.
- ⊗ Os quadros crônicos e recidivantes deixam manchas que não saem com despigmentantes comuns.
- ⊗ A patogenia é desconhecida. As drogas mais relacionadas são **fenolftaleína, penicilinas, trimetropin, sulfametoxazol, tetraciclina, griseofulvina, ibuprofeno, barbitúricos.**
- ⊗ Início 1 a 2 semanas após a introdução da medicação e início 24h após quando há reexposicao.
- ⊗ CLINICA
- ⊗ Macula eritematosa, eritemato-edematosa ou eritemato-purpurica arredondada ou ovalada, podendo haver bolha central, geralmente é castanha.
- ⊗ Localização em qualquer local da pele, incluindo mucosa oral e genital.
- ⊗ A pigmentação residual desaparece em semanas, porem pode ser permanente após sucessivas exposições à droga desencadeante.
- ⊗ O dx é clínico, mas na duvida, pode-se complementar com bx (geralmente não faz bx). O tratamento é a retirada do medicamento suspeito, evitando a reexposicao.
- ⊗ Pode ser eritematosa, violácea, com ou sem bolha, na mucosa oral, genital. A cor é por deposito de **MELANINA.**

⊗ URTICARIA

- ⊗ É definida pelo rápido aparecimento de urticas, as quais podem ser acompanhadas por angioedema.
 - Edema da derme superficial (lesão eritemato-edematosa) – **URTICA.**
 - Edema da derme profunda e do subcutâneo – **ANGIOEDEMA.**
- ⊗ Urtica libera substancias inflamatórias e coça, já o angioedema libera muito mais substancias inflamatórias e não coça, mas dói. O paciente tem ardor e não prurido.

- ⊗ A urtica é uma lesão elementar caracterizada por placa eritemato-edematosa, pruriginosa de natureza fugaz, com a pele retornando ao seu aspecto normal no período de 24h.
- ⊗ No angioedema há o edema súbito e acentuado que acomete com mais frequência mucosas e extremidades. A dor é sintoma mais comum e pode durar até 72h.
- ⊗ É a 2ª reação medicamentosa mais comum.
- ⊗ Urticaria que dura mais de 24h – vamos investigar se não é urticaria vasculite e doença auto-imune. A urticaria tem que desaparecer em 24h!!!! urticaria com angioedema tem pior prognóstico.
- ⊗ Podem ser causas da urticaria:
 - Medicamentos
 - Proteínas alimentares (crustáceos como camarão, ovo, amendoim, outros)
 - Agentes físicos
 - Infestações
 - Infecções
 - Auto-imunidade
- ⊗ A urticaria induzida por drogas pode ser alérgica (imune mediada) ou pseudo-alérgica (não imune mediada). Alguns remédios não causam as fases da alergia.
- ⊗ Mecanismos imunológicos:
 - **Reação tipo I** – mediada por IgE. É dependente de droga, da IgE e do receptor de alta afinidade na superfície dos mastócitos e basófilos. Os alérgenos mais frequentes são – atbs da classe das penicilinas e cefalosporinas, relaxantes musculares curare-simile e os meios de contraste com iodo (pode dar urticaria, angioedema e choque anafilático).
 - **Reação tipo III** – não é mediada por IgE, mas sim por imunocomplexos, com participação do complemento e vasculite. O complexo IgG-droga ativa a cascata de complemento liberando C3a e C5a, anafilatoxinas que degranulam mastócitos e basófilos. É responsável pela urticaria vasculite induzida por drogas. Penicilinas e terapia anti-soro são fatores etiológicos. A urticaria vasculite é por imunocomplexo. As urticarias fixas são geralmente mediadas por IgE.
- ⊗ Mecanismos não-imunológicos:
- ⊗ Os mecanismos não imunes ou pseudo-alérgicos estão mais comumente associados à urticaria induzida por drogas. O quadro clínico é indistinguível da alérgica podendo estar associado a manifestações sistêmicas, inclusive anafilaxia. Não existe fase de sensibilização. Parecem ser dose-dependentes e ocorrem até 24h após a ingestão da droga, 50% ocorrendo nas primeiras 6h. são elas:
 - Reações mediadas por eicosanóides – AINE
 - Degranulação direta de mastócitos – opiáceos, polimixina B, Rifampicina, Vancomicina, Ciprofloxacino, Relaxantes musculares.
 - Angioedema mediado pelas bradicininas – 0,1 a 2% dos doentes usuários de IECA. Principalmente em idosos e pode começar depois de anos (paciente pode estar

desenvolvendo uma neoplasia, alguma doença imunológica). Ocorre mais em idosos que usam muitas drogas. É só trocar por outra classe que some.

- Os AINE, analgésicos e antibióticos são as causas mais comuns de urticaria induzida por drogas. O quadro clínico pode ser de urticaria aguda ou crônica com ou sem angioedema. Manifestações sistêmicas podem ocorrer nas formas agudas e extensas, com hipotensão e edema de glote, caracterizando o choque anafilático que pode ser fatal. O diagnóstico é clínico, o tratamento se compõe da retirada da droga suspeita, corticoides sistêmicos, anti-histaminicos e se houver angioedema com sinais de evolução para anafilaxia usar adrenalina via subcutânea, intramuscular ou endovenosa.

ESPECTRO CLINICO DE SINDROME DE STEVENS-JOHNSON – SSS E NECROLISE EPIDERMICA TOXICA – NET

- Atualmente SSJ-NET são consideradas espectro de gravidade da mesma doença. A NET constitui a forma mais grave do espectro. Na medida que a extensão da necrolise epidérmica é o principal fator de prognose, há consenso sobre a classificação:
 - SSS apresenta descolamento até 10%
 - NET apresenta descolamento maior de 30%
- Os casos entre 10-30% são formas de transição. A maioria dos casos é de etiologia medicamentosa, com mortalidade de 5% para SSJ e 30% a 50% para NET, por isso são formas graves de erupção a drogas. A doença é 2x mais frequente em mulheres e ocorre mais em adultos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

- Os principais grupos de medicamentos implicados são = sulfonamidas, anticonvulsivantes e AINE. A **carbamazepina** é a droga mais frequente entre os anticonvulsivantes. A **hidantoína** é a causa mais comum em crianças. **Fenobarbital**, **lamotrigina** e **ácido valproico** são causas importantes. **Alopurinol** é a causa mais importante nos países desenvolvidos. Drogas antiretrovirais como nevirapina e inibidores de protease estão implicadas em casos de SSJ-NET.
- Antibióticos** com risco relevante – cefalosporinas, tetraciclina, aminopenicilinas, quinolonas e imidazólicos.

FATORES DE RISCO

- Acetiladores lentos, fatores físicos como RUV e RX, colagenoses, neoplasias, infecção pelo HIV. Indivíduos com HIV tem 10 a 100x mais chances de desenvolver reações a sulfas. A patogênese da SSJ-NET é parcialmente conhecida tendo mecanismos imunes e metabólicos envolvidos. A maioria dos pacientes que fez reação tem alguma alergia, discrasia, depressão, infecção prévia – vários fatores envolvidos.

QUADRO CLINICO

LESOES MUCOSAS

- Ⓢ Pode preceder ou serem simultâneas ao acometimento cutâneo. A mucosa oral e os lábios são quase sempre acometidos, a conjuntiva e a mucosa anogenital com menor frequência. Erosões muito dolorosas podem ocorrer dificultando a ingestão de alimentos, os lábios podem apresentar crostas hemáticas. As lesões oculares necessitam de assistência oftalmológica devido ao risco de sequelas graves. Erosões urogenitais podem levar à retenção urinária e parafimose.
- Ⓢ **LESOES CUTANEAS**
- Ⓢ Iniciam-se com sensação de ardor ou mesmo dor (muito importante perguntar – a pele esquentou, ardeu antes do inicio do quadro), Iniciam-se na face e tronco superior podendo se estender por toda pele, predominando no tronco e região proximal dos membros. Podem ter maculas eritematosas ou eritemato-purpúricas de tamanho e formas irregulares ‘alvos típicos’ que se confluem e formam extensas áreas que podem evoluir para bolhas e descolamento cutâneo.
- Ⓢ Conjuntiva muito vermelha – mandar ao oftalmo para não perder o olho.

- Ⓢ SSJ-NET
- Ⓢ A falência aguda da pele se dá por extensa necrose epidérmica, o que explica a gravidade e a multiplicidade de falências orgânicas decorrentes da perda do manto cutâneo.
- Ⓢ Há alteração do balanço hidroeletrólítico, com perda de fluido 3 a 4 litros em doente com mais de 50% de pele acometida.
- Ⓢ Fluidos, proteínas e eletrólitos diminuídos levam a hipovolemia e insuficiência renal.
- Ⓢ A destruição da barreira favorece as infecções que são a principal causa de óbito nesses doentes (septicemia). Sintomas gerais – febre alta, acometimento do TGI com erosões esofágicas, disfagia, sangramento podem ocorrer.
- Ⓢ Envolvimento respiratório é preocupante com edema intersticial, 10 a 20% dos doentes necessitando de ventilação artificial. A insuficiência renal pré renal e ou necrose tubular aguda podem estar presentes. Anemia, linfopenia e CIVD podem ser evolutivas. Pode ser alto extremamente letal. Deve ser tratado na UTI.
- Ⓢ A biopsia com exame anatomopatológico confirma o diagnóstico – há necrose da epiderme.
- Ⓢ O principal dx diferencial é o da SSSS, uma vez que as condutas terapêuticas são diferentes (esta tem agente infeccioso, é mais comum em crianças. A outra é por drogas e mais comum em adultos). SSSS não apresenta acometimento mucoso nem de órgãos internos. SSSS precisa de atb urgente.

- Ⓢ **TRATAMENTO**
- Ⓢ Diagnóstico e retirada das drogas suspeitas de forma precoce. Doente deve ser tratado na UTI ou unidade de queimados. Terapêutica de suporte similar a dos grandes queimados. As principais causas de mortalidade são – **septicemia** por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, edema pulmonar, tromboembolismo pulmonar, sangramento gastrointestinal.
- Ⓢ Lesões papulo-purpúricas – lembrar sempre de sífilis e farmacodermia. Na farmacodermia costumam ser mais purpúricas pelo componente de vasculite. Geralmente sífilis é palmo-

plantar, não acometendo dorso das mãos e pés. Fármaco pega toda Mão e pé. Pode ter lesões em alvo.

- ⊗ Eritema multiforme major – diferente do SSJ pq não acomete a mucosa. Tem gente que considera espectro da mesma doença.
- ⊗ **Eritema multiforme minor com paciente bem e major tem acometimento maior do corpo com maior numero de lesões, tem a presença da lesão em alvo.**
- ⊗ **SSJ e NET tem menos lesão em alvo e mais descolamento da pele.** Antes eram classificados como a mesma coisa, mas hoje não são considerados.
- ⊗ NET – grande descolamento cutâneo.
- ⊗ O tratamento depende do estado do paciente. Se ele tem sinal de infecção em alguma lesão (secreção, crosta melicérica – atb que pegue bem gram positivo). Se não tiver infecção – corticoide oral e vamos desmamar e nos casos minor – só corticoide tópico com desmame. Dilui 1 colher de pomada para 1 colher de hidratante 2x ao dia por 15 dias, reavalia, depois 1x ao dia 15 dias, reavalia, depois 1x ao dia em dias alternados por 15 dias e suspende.
- ⊗ Para desmamar corticoide tópico vamos formular, dissolvendo o corticoide em creme hidratante. Usar sabonete syndet ou de bebe. Os eritema multiforme, principalmente se tem alvo típico – perguntar se tem herpes oral ou genital. Herpes pode ser uma causa de eritema multiforme. Se for herpético tem que biopsiar – para achar célula de inclusão viral e tem que dar antiviral e não vamos dar corticoide, senão pode piorar. Tem escolas que entram com corticoide e outras não. Pelo consenso teria que ser nas primeiras 48h. Ela acha que vai mais imunodeprimir do que ajudar, não há consenso na literatura. Se usar no começo não está errado. Imunoglobulina em casos mais graves.
- ⊗ O principal é retirada da droga, controle hidroeletrólítico, tratar como grande queimado.

⊗ **DRESS OU SINDROME DE HIPERSENSIBILIDADE À DROGA**

- ⊗ Esta na moda!!! É definida pela tríade: **febre, erupção cutânea, acometimento de órgãos internos.**
- ⊗ Não tem um grande quadro clínico cutâneo. Exantema na face, discreto. Tem uma mortalidade de 10% se não retirar a droga. Mata mais que SSJ.
- ⊗ Na sua forma completa a síndrome inclui: febre, rash cutâneo, linfadenomegalia, hepatite, anormalidades hematológicas com eosinofilia e linfócitos atípico, pode envolver outros órgãos.
- ⊗ O envolvimento multivisceral diferencia a DRESS de outras erupções medicamentosas.
- ⊗ Acometimento sistêmico – SSJ, NET, DRESS.
- ⊗ Importância do diagnóstico – taxa de mortalidade 10%.
- ⊗ A reação **surge de 1 a 8 semanas após a introdução da droga**, sendo que na reexposição pode ocorrer forma mais grave.
- ⊗ O **início tardio** em relação a introdução da droga é uma característica da DRESS (8 semanas após a introdução da droga).
- ⊗ Não tem predileção por sexo ou idade, mas ocorre mais na raça negra. É desencadeada por:

- Anticonvulsivantes aromáticos (fenobarbital, carbamazepina e fenitoína), minociclina, sulfonamidas – dapsona e sulfasalazina, trimetropim, alopurinol, anti-retrovirais – nevirapina e abacavir.
- ☉ Sintomas iniciais: febre alta, mal estar, linfadenomegalia cervical e faringite (parece um resfriado). Erupção cutânea ocorre em 90% dos doentes, na maioria dos casos inicia com exantema maculo-papular, é de evolução face – tronco – membros. Pode haver edema periorbitario e também evoluir para eritrodermia. A gravidade cutânea não reflete a gravidade do envolvimento dos órgãos internos. Pode haver envolvimento mucoso e a linfadenomegalia pode ser local ou generalizada. O fígado é o órgão interno mais acometido 61% com hepatomegalia. Pode variar de graus leves de elevação das transaminases ate necrose hepática fulminante.
- ☉ O acometimento renal pode evoluir desde hematuria leve ate glomerulonefrite com insuficiência renal aguda (IRA). Anormalidades hematológicas como eosinofilia e linfocitose atípica são comuns.
- ☉ Febre, eosinofilia, rash cutâneo, linfócitos atípicos, linfadenomegalia principalmente cervical, acometimento de órgãos internos, principalmente hepático, eosinofilia é obrigatório.
- ☉ Acometimento de outros órgãos com nefrite intersticial, miocardite eosinofílica, pericardite, envolvimento do SNC como na SD hipereosinofílica pode ocorrer.
- ☉ CRITERIOS DIAGNOSTICOS (tem que ter 5 criterios)
 - Exantema maculo-papular após 3 semanas de introdução da droga
 - Linfadenomegalia
 - Febre
 - Leucocitose
 - Eosinofilia
 - Presença de linfócitos atípicos
 - Hepatite (transaminases acima de 100)
 - Reativação do HHV-6 (teoria que a piora do quadro pode ser causada pela infecção do herpes tipo 6)
- ☉ Doença meio capsiosa. Tem que tirar a droga para o paciente melhorar.
- ☉ Exames complementares:
 - Hemograma com linfocitose com linfócitos atípicos e ou eosinofilia
 - Elevação de transaminases e bilirrubinas
 - Elevação de Ureia e Creatinina
 - Exames histopatológicos da pele e gânglios não são patognomonicos
- ☉ Diagnósticos diferenciais:
 - Infecções virais agudas (EBV, vírus das hepatites, vírus da influenza, CMV, HIV)
 - Linfoma e pseudolinfoma
 - Síndrome hipereosinofílica idiopática
 - Linfadenopatia angio-imunoblastica

Ⓢ TRATAMENTO

- Ⓢ Reconhecimento precoce é muito importante – o principal é retirada da droga. Tratamento de suporte ao órgão afetado. Corticoide sistêmico. A maioria dos doentes, mesmo com manifestações leves, deve ser hospitalizada para monitoramento das funções hepática e renal e exclusão do acometimento de outros órgãos. A função tireoidiana deve ser monitorada por vários meses pelo risco aumentado de desenvolvimento do hipotireoidismo.
- Ⓢ Paciente tomou anticonvulsivante, 4 semanas após ele começa a fazer febre baixa, linfadenomegalia, mal estar, rash discreto. Há eosinofilia no sangue com linfócitos atípicos. Precisa de internação pq pode fazer hepatite fulminante, IR.
- Ⓢ Muitas doenças graves podem evoluir com hipotireoidismo após. Funciona como um gatilho para alguém que já tinha uma predisposição a auto-imunidade.
- Ⓢ Rash, exantema, edema periocular.