

VI Jornada de Farmacologia na Clínica




## Farmacodermias Graves

Apresentação: Bernardo Lisboa Tambasco  
Vanessa Teixeira Zanetti

Orientadora: Dra Sílvia Cristina de Castro Oliveira



### Conceito

- Doenças tegumentares e ou sistêmicas produzidas, direta ou indiretamente, pelo uso de remédios que as desencadeiam, pelos mais variados mecanismos.
  - Diversos mecanismos – imunológicos e não imunológicos.
  - Reações adversas à drogas.
  - Mais graves:
    - SSJ (Síndrome de Stevens-Johnson)
    - NET (necrólise epidérmica tóxica) ou Lyell
- Eritema Multiforme Major é caracterizado por erupções generalizadas com bolhas extensas e grande área de necrose epidérmica, semelhante a um grande queimado.
- <10% superfície corporal: SSJ  
10 a 30% superfície corporal: SSJ/NET  
>30% superfície corporal: NET



### Epidemiologia

- Prevalência idosos, apesar da falência imunológica relativa:
  - Alterações da farmacocinética
  - Polifarmácia
- Mulheres 1,3 a 1,5 vezes > homens.
- Ambas aumentam na mesma magnitude na infecção pelo HIV.
- A incidência da **SSJ** está estimada entre 1,2 a 6 casos por milhão de habitantes por ano. **NET** 0,4 a 1,2 por milhão por ano.



### Etiologia

- Mecanismos imunológicos x não-imunológicos.
- Erupções por drogas não são apenas imunologicamente mediados, mas resultam de variações no metabolismo das drogas, no *status* imune, em doença viral coexistente e na estrutura química inerente (alergenicidade) e dosagem da própria medicação.
- Mecanismo mais aceito propõe a mediação por linfócitos T citotóxicos, que através das linfocinas IL-6, IL-10 e FNT- $\alpha$  induziriam a apoptose maciça de queratinócitos através da ativação dos receptores Fas. – Reação imunológica de hipersensibilidade tipo II ?
- Participação de metabolismo alterado das drogas, por predominância de um genótipo de acetiladores lentos e deficiência nos mecanismos envolvidos na detoxificação de metabólitos intermediários reativos.




### Principais Medicamentos

- Anti-microbianos:  
Sulfonamidas de longa duração e Penicilinas
- Anti-retroviral:  
Nevirapina
- Anticonvulsivantes:  
Lamotrigina, Barbitúricos, Carbamazepina
- AINES:  
Dipirona
- Alopurinol



### Anti-microbianos

- Sulfonamidas:
- Mecanismo de ação:
 

Bloqueio na biossíntese do ácido fólico nos patógenos, esgotando reservas de folato, interferindo na produção de proteínas e ácidos nucleicos. Quando em associação, promove bloqueio sucessivo e sequencial de duas enzimas que interveem na produção do folato (efeito sinérgico).
- Tipos:
  1. Agentes absorvido e excretados rapidamente. Ex: Sulfametoxazol
  2. Agente pouco absorvidos por via oral. Ex: Sulfassalazina
  3. Aplicação tópica. Ex: Sulfadiazina de prata (prevenção na colonização de queimaduras)
  4. Agentes de ação longa: sofrem absorção rápida, mas são excretadas lentamente. Ex: Sulfadoxina – meia vida 100-230 horas. Tratamento da malária causada por cepas de *P. falciparum* resistentes à mefloquina. Usada em associação com pirimetamina.

### Anti-microbianos

- Sulfonamidas:
- Indicações:  
Uso restrito devido a antimicrobianos mais eficientes e desenvolvimento de resistência bacteriana. Usada principalmente em associações, (Ex: sulfametozaxol e trimetoprim) para tratamento de ITU, toxoplasmose, Pneumocystis carinii.
- Epidemiologia:  
Qualquer sulfá pode produzir reações de hipersensibilidade. Mais comumente, sulfas de longa duração.  
Sulfametozaxol-trimetoprim 1-3 casos em 100.000.  
Sulfadoxina-pirimetamina 10 casos em 100.000.



### Anti-microbianos

- Penicilinas:
- Mecanismo de ação:  
inibição da síntese da parede celular bacteriana formada por peptidoglicano, o qual proporciona estabilidade mecânica rígida em virtude da sua estrutura entrelaçada com alto índice de ligação cruzada.
- Tipos:
  1. Penicilina G e V
  2. Resistentes à penicilinase. Ex: meticilina, oxacilina
  3. Penicilinas de espectro ampliado. Ex: ampicilina, amoxicilina
  4. Penicilinas antipseudomonas: Ex: carbenicilina e Piperacilina



### Anti-microbianos

- Penicilinas:
- Indicações:  
um dos grupos mais importantes entre os antibióticos, amplamente utilizados, primeira escolha no tratamento de diversas infecções.
- Epidemiologia:  
Podem ocorrer reações de hipersensibilidade com qualquer forma posológica e tipo de penicilina. Aminopenicilinas podem causar reações a drogas 1,2 a 8% dos expostos. A maior incidência de erupções cutâneas é com o uso de ampicilina, em torno de 9%.



### Anti-retrovirais

- Nevirapina:
- Mecanismo de ação:  
inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa do HIV, induzindo alterações de configuração, que inativam a enzima.
- Indicação:  
Tratamento da infecção pelo HIV-1, em combinação com outros agentes anti-retrovirais
- Epidemiologia:  
Ocorre SSJ em uma incidência de 0,3%



### Anticonvulsivantes

Risco relativo para SSJ com uso de anticonvulsivantes	
Carbamazepina	120
Fenitoína	91
Fenobarbital	57
Lamotrigina	25
Ácido Valpróico	24



### Anticonvulsivantes

- Fenitoína:
- Mecanismo de ação:  
Pertencente à classe das Hidantoínas, alentece a taxa de recuperação da inativação dos canais de Na<sup>+</sup> ativados por voltagem. Portanto, limita o disparo repetitivo de potenciais de ação. Não tem efeito sedativo.
- Indicação:  
Um dos anticonvulsivantes mais amplamente utilizados. Eficaz contra convulsões parciais e tônico-clônicas, mas não contra crises de ausência.



### Anticonvulsivantes

- **Fenobarbital:**
- **Mecanismo de ação:**  
Barbitúrico (sedativo-hipnótico), prolonga o período de abertura dos canais de  $\text{Cl}^-$  do receptor inibitório  $\text{GABA}_A$ , mediado pelo GABA. Portanto, promove a hiperpolarização de neurônios.
- **Indicação:**  
Anticonvulsivante de primeira linha, eficaz nas convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais.



### Anticonvulsivantes

- **Carbamazepina:**
- **Mecanismo de ação:**  
Relacionada com os antidepressivos tricíclicos, diminui a ativação repetida dos potenciais de ação atuando nos canais de  $\text{Na}^+$  voltagem dependentes, assim como a fenitoína.
- **Indicação:**  
Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais, neuralgia do trigêmeo e glossofaringeo, transtorno bipolar.
- **Epidemiologia:**  
Ocorrência de NET/SSJ - 14 casos em 100.000 expostos.



### Anticonvulsivantes

- **Lamotrigina:**
- **Mecanismo de ação:**  
Ampla espectro de ações mal compreendidos, porém apresenta mecanismos semelhantes ao da fenitoína e carbamazepina, retardando a recuperação da inativação dos canais de  $\text{Na}^+$ .
- **Indicação:**  
Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais, inclusive crises de ausência.
- **Epidemiologia:**  
Ocorrência de NET/SSJ – 1 em 1000 adultos e 3 em 1000 crianças.



### AINES

- **Dipirona:**
- **Mecanismo de ação:**  
Inibe a atividade da ciclooxigenase 1 e 2, e portanto, a síntese de prostaglandinas e tromboxano.
- **Indicação:**  
Analgésico e antipirético
- **Epidemiologia:**  
Podem provocar reações a droga à 1 em 200 expostos.



### Fármaco Utilizado na Gota

- **Alopurinol:**
- **Mecanismo de ação:**  
Inibidor seletivo das etapas terminais da biossíntese do ácido úrico (enzima xantina oxidase)
- **Indicação:**  
Hiperuricemia primária da gota e hiperuricemias secundárias.
- **Epidemiologia:**  
O risco de SSJ e NET limita-se primariamente aos 2 primeiros meses de tratamento.



### Diagnóstico SSJ

- A SSJ manifesta-se através de erosões mucosas e máculas purpúricas cutâneas disseminadas frequentemente confluentes, com o sinal de Nikolsky positivo e descolamento epidérmico limitado a menos de 10% da superfície corporal.
- Caracterizada por lesões semelhantes as do eritema multiforme, porém com máculas purpúricas e bolhas amplamente distribuídas ou mesmo lesões em alvos atípicos dispostas sobre o dorso das mãos, palmas, plantas dos pés, regiões extensoras das extremidades, pescoço, face, orelhas e perineo, sendo proeminente o envolvimento da face e do tronco.



### Diagnóstico SSJ

- Pode ser precedida por erupção máculo-papulosa discreta, semelhante ao exantema.
- Envolvimento mucoso em cerca de 90% dos casos. Iniciando com enantema, edema e posterior formação de erosões e pseudomembranas. As mucosas mais afetadas são a oral e a conjuntiva.
- 10 a 30% dos casos ocorrem com febre, lesões do trato respiratório e gastrointestinal, sinais prodrômicos gripais.
- As crianças são mais acometidas.



### SSJ



- Aspecto inicial



### SSJ



### SSJ



### SSJ



### SSJ





Mulher com 35 anos de idade desenvolveu síndrome de Stevens-Johnson após a administração de ofloxacin. Observe as grandes bolhas hemorrágicas sob curativos.



Criança de 11 meses de idade do sexo feminino, síndrome de Stevens Johnson por fenobarbital.



SSJ após  
infecção viral



### Diagnóstico NET

- Raro
- Alta mortalidade (30%)
- Geralmente ocorre 7-21 dias após o uso do medicamento.
- Pode ser desencadeada pela deficiência no gene acetilador das drogas.
- Caracterizada por extenso descolamento da epiderme secundário à necrose.
- Evoluem com desequilíbrio hidroeletrólítico, bacteremia (perda da barreira), hipercatabolismo e, algumas vezes, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).



### Diagnóstico NET

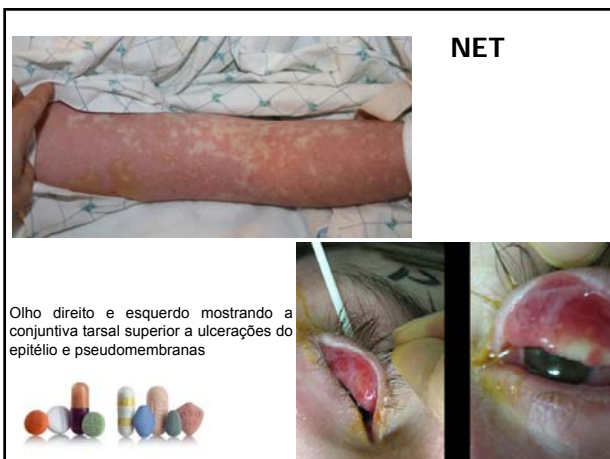
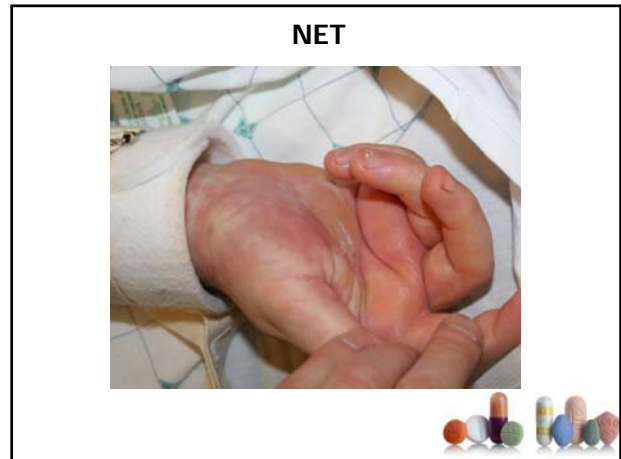
- Sintomas inespecíficos, influenza-símile, febre, dor de garganta, tosse e queimação ocular (1 a 3 dias antes do acometimento mucoso).
- Erupção eritematosa surge simetricamente na face e parte superior do tronco, provocando sintomas de queimação e dolorimento da pele.
- Lesões cutâneas individuais são caracterizadas principalmente por máculas eritematosas de contornos mal definidos e centro purpúrico.
- Em alguns casos, o exantema inicial pode ser um exantema escarlatíniforme extenso.
- O ápice é a desnudação da epiderme necrótica, o que pode determinar o estado de falência cutânea.

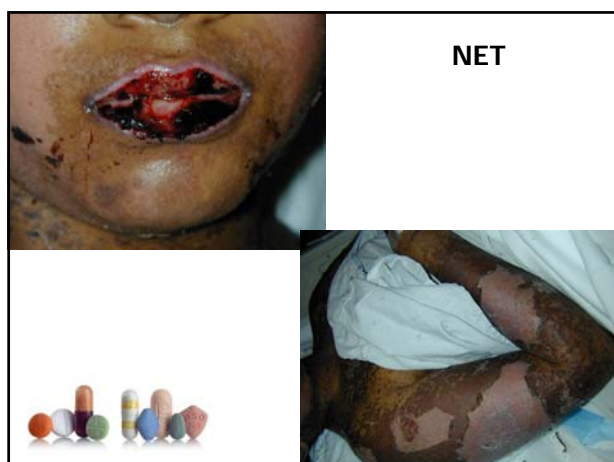


### Diagnóstico NET

- Em 2 a 7 dias, às vezes, horas, ocorre acometimento completo da pele.
- Pode acometer 100% da superfície cutânea, e 85 à 95% dos pacientes tem acometimento mucoso.
- Febre alta ou hipotermia por desequilíbrio termorregulatório.
- Há acometimento de órgãos, mostrando um espectro de acometimento sistêmico (esôfago, fígado, intestino e pâncreas, além das vias aéreas superiores e inferiores).
- Seqüelas mais comuns são cicatriz ocular e perda visual.







## NET

## Diagnóstico



	SSJ	NET
Lesão primária	Máculas purpúricas e lesão em alvo atípicas	Áreas eritematosas mal delimitadas, descolamento epidérmico espontâneo ou não
Distribuição	Isoladas ou confluentes na face e tronco	Raro isoladas, principalmente confluentes na face, tronco e muitas vezes todo corpo
Acometimento mucoso	Sim	Sim
Acometimento sistêmico	Usualmente	Sempre

## Prognóstico

- Assim como os grandes queimados, a idade do paciente, a intensidade da doença subjacente e a extensão da perda de pele são os fatores determinantes mais importantes para o prognóstico e, não o uso dos imunossupressores.



## Tratamento

- A mortalidade é baixa no EM (<1%) e na SSJ (cerca de 5%), já nos pacientes com NET aproximadamente 30%.
- O tratamento dos pacientes com SSJ e NET é similar ao daqueles com queimaduras extensas:
  - biópsia cutânea (não é fundamental)
  - UTI
  - isolamento e ambiente aquecido
  - suspensão de qualquer droga que não seja essencial à vida
  - reposição de fluidos
  - alimentação inicialmente suspensa e em seguida pastosa
  - ATB
  - corticosteróide sistêmico
- Abordagem multidisciplinar.



## Tratamento

- Imunoglobulinas endovenosa, ciclosporina, ciclofosfamida, plasmaférese, anticorpos monoclonais anticitocinas e outros têm sido usados na tentativa de cessar o processo de necrose.
- A IGIV suspende a apoptose dos queratinócitos através de bloqueio do receptor de morte Fas (CD95).
- O infliximab pode cessar rapidamente a NET progressiva numa dose única de 5 mg/Kg ao bloquear o TNF $\alpha$ .



## Conclusão

- CUIDADO com a prescrição de medicamentos!
- Uso indiscriminado de remédio.
- Se a droga tiver tempo de meia vida curta e for prontamente suspensa, a mortalidade será reduzida de 26% para 5% na NET.
- Demonstrar reações graves por exposições a drogas e como identificá-las precocemente. Visando a prevenção, o tratamento e recuperação adequados.



## Bibliografia

- Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2005. 10 ed.
- Azulay e Azulay. *Dermatologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006. 4 ed.
- James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews. *Doenças da Pele: Dermatologia Clínica*. Rio de Janeiro, Elsevier, 2007. 10 ed.
- Criado PR, et al. *Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell)*. An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(4):471-488, jul./ago. 2004.
- Criado PR, et al. *Reações cutâneas graves adversas a drogas – Aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte II*. An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(5):587-601, set./out. 2004.
- Pena FM, et al. *Síndrome de Stevens-Johnson: relato de caso e revisão da literatura*. Rev. Soc. Bras. Clin. Med; 5(6):211-213, dez.2007.
- Bulisani ACP, et al. *Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva*. Rev. Bras. Ter. Intensiva;18(3):292-297, jun-set. 2006.