

Necrólise epidérmica tóxica precipitada por excipiente medicamentoso: relato de caso

Toxic epidermic necrolysis triggered by drug excipient: case report

Ana Cristina da Silveira Rocha¹, Bruno César Lage Cota¹, Claudia Leão Soares¹, Filipe Maia Araujo¹, Franco Magalhães Sant'anna¹, Guilherme Lima Castro Silva¹, Gustavo Siqueira Elmiro¹, Juliana Angélica Estevão de Oliveira¹, Luana Rocha Moreira¹, Henrique Neves da Silva Bittencourt²

RESUMO

Este trabalho salienta a possibilidade de a alteração do excipiente de medicamentos tomados por longos períodos desencadear a Necrólise Epidérmica Tóxica. É feita a descrição clínica de paciente de 30 anos com farmacodermia associada ao uso de antirretrovirais.

Palavras-chave: Necrólise Epidérmica Tóxica; Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade; Excipientes Farmacêuticos.

ABSTRACT

This work emphasizes the possibility that changing the excipient of some drugs taken over long periods can trigger Toxic Epidermic Necrolysis. This article shows the clinical aspects of a patient who took AZT/r since March/2007. Thus, the suspicion that this drug would trigger Stevens-Johnson syndrome isn't significative. On the other hand, the fact that the antiretroviral vehicle has been changed leads to a strong suspicion that it could be involved in triggering this syndrome. It is reported the clinical description of a 30-year patient eruption associated with the use of retroviral.

Key words: Toxic Epidermic Necrolysis; Highly Active Antiretroviral Therapy; Pharmaceutical Aids.

INTRODUÇÃO

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é uma farmacodermia que se apresenta com necrose epidérmica difusa. É causada por hipersensibilidade a imunocomplexos, sendo idiopática em mais de 25% dos casos. Pode ser desencadeada por fármacos, infecções (virais, bacterianas, fúngicas e de protozoários), neoplasias (carcinomas e linfomas), imunobiológicos (antivaricela, antissarampo, antirrubéola e anti-hepatite B). Tratamento medicamentoso, idade avançada, suscetibilidade genética e doenças com ativação imune favorecem o desenvolvimento da NET, cuja mortalidade é de mais ou menos 5%. Aparentemente, o prognóstico da doença não é influenciado pelo tipo e pela dose da droga desencadeante, nem pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Apresentaremos um caso de um paciente de 30 anos, portador do vírus HIV, que apresentou NET após modificação na sua medicação antirretroviral, de dois comprimidos de 150 para um de 300 mg/dia. Houve suspeita de que o veículo utilizado na

¹Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte/MG
²Doutor em Medicina; Professor de Clínica Médica e Hematologia da Faculdade de Medicina da UFMG; Preceptor do Internato de Medicina de Urgência e Traumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte/MG

Instituição
 Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte/MG

Endereço para correspondência:
 Av. Prof. Alfredo Balena, nº 190/ sl. 246
 Belo Horizonte/MG
 CEP: 30130-100
 E-mail: hebit@terra.com.br

medicação poderia ser o responsável pela NET, e foi informado pelo fabricante que a nova apresentação tinha aumento de um composto ferroso. É importante que seja dada ênfase ao fato de os excipientes de medicamentos serem capazes de desencadear farmacodermias, pois estas podem causar repercussões significativas. Destaca-se que sejam feitas prescrições de forma rigorosa a fim de evitar nova exposição a agentes que já desencadearam algum tipo de reação.

RELATO DE CASO

Paciente de 30 anos, natural de Galiléia (MG), soropositivo para o vírus da imunodeficiência humana há três anos, com carga viral indetectável e linfócitos T CD4 acima de 400, em uso de Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC) e Atazanavir/Ritonavir (ATV/r), procurou o Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da UFMG, devido à sensação de aumento da temperatura corpórea, não termometrada, com calafrios, mal-estar geral e lesões eczemáticas em membros inferiores. Fez uso de Prometazina e Dexametasona por cinco dias, sem melhora. Evoluiu com odinofagia, e a lesão eczemática se generalizou, de forma ascendente, a partir dos membros inferiores para o tórax, membros superiores e face. Apresentava à admissão hospitalar lesões eritematoaftosas em pilares amigdalianos e palato e eritematosa em septo direito. Em toda a superfície corpórea havia lesões eritemato-bolhosas, sobretudo no tórax e sinal de Nikolsky positivo em pelo menos 30% do corpo.

Foi suspensão a terapia antirretroviral (TARV) e iniciados Prometazina e Prednisona, evoluindo com melhora significativa das lesões e havendo alta hospitalar após cinco dias.

O hemograma e o ionograma estavam normais. A biópsia das lesões cutâneas evidenciava epiderme com acantose, hiperqueratose, frequentes ceratócitos apoptóticos e degeneração vacuolar da camada basal em correspondência à agressão linfocitária. A porção superficial da derme revelava discreto infiltrado inflamatório linfo-histiocitário, com frequentes eosinófilos associados, de distribuição perivascular e intersticial, além de edema e incontinência pigmentar. Presença de dermatite crônica perivascular superficial e da interface dermo-epidérmica. Alterações próprias de reação medicamentosa tipo eritema polimorfo ou fase inflamatória de eritema pigmentar fixo, não sendo possível afastar erupção papular do vírus da imunodeficiência humana.

A medicação antirretroviral havia sido modificada recentemente, de dois comprimidos de 150 mg para um de 300 mg por dia. O fabricante do medicamento informou que a única alteração ocorrida foi que na nova apresentação houve aumento de um composto ferroso.

DISCUSSÃO

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) constitui farmacodermia caracterizada pela necrose epidérmica difusa, com envolvimento mucoso e secundário à apoptose de queratinócitos.

Acomete de 0,4 a 1,2 casos por milhão por ano, sendo fatal em 30% das vezes. Sua predisposição associa-se com a presença de múltiplas comorbidades, como tratamento medicamentoso, idade avançada, suscetibilidade genética e doenças com ativação imune. É causada por hipersensibilidade a imunocomplexos, sendo idiopática em mais de 25% dos casos. Entretanto, é desencadeada por: (1) fármacos: penicilinas, sulfas, fenitoína, carbamazepina, nevirapina e outros inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, barbitúricos, inibidores da ciclooxigenase 2 (valdecoxib), sendo mais comum em adultos; (2) infecções: virais (herpes simples, da imunodeficiência humana, coxsackie, influenza, hepatites, linfogranuloma venéreo, varíola), bacterianas (estreptococcia beta-hemolítica do grupo A, difteria, brucelose, micobacteriose, micoplasmose, tularemia, febre tifoide), fúngicas (paracoccidiodomicose, dermatofitoses e histoplasmose) e por protozoários (malária e tricomonas), sendo mais comum em crianças; (3) neoplasias: carcinomas e linfomas, sendo mais comum em adultos; (4) imunobiológicos: antivaricela, antissarampo e antirrubéola e anti-hepatite B. A NET pode ser o resultado de mecanismos imunológicos de citotoxicidade e hipersensibilidade tardia relacionadas à observação de: análise imuno-histoquímica de lesões que revelam infiltrado inflamatório constituído, principalmente por linfócitos, sendo os CD4 predominantes na derme e os CD8 na epiderme; e infiltrado inflamatório, em geral, paucicelular, sugerindo componente apoptótico importante.

O modelo utilizado para explicar a fisiopatologia da NET envolve a ativação de linfócitos T citotóxicos (LTc) por fármacos ou seus metabólitos, sendo muitas vezes auxiliada por haptenos. Após essa fase, mecanismos não esclarecidos poderiam provocar uma desregulação na produção de citocinas, com maior produção de IFN-gama, TNF-alfa e IL-1b, e suprarre-

gulação dos receptores MHC de classe I, envolvidos na apoptose via perforinas/granzima B, induzindo à expressão de MHC de classe II, que ativa os LT CD4. Essas células ativam macrófagos que aumentam as concentrações de FasL-específica, a qual se liga aos queratinócitos e perpetua o processo (Figura 1).

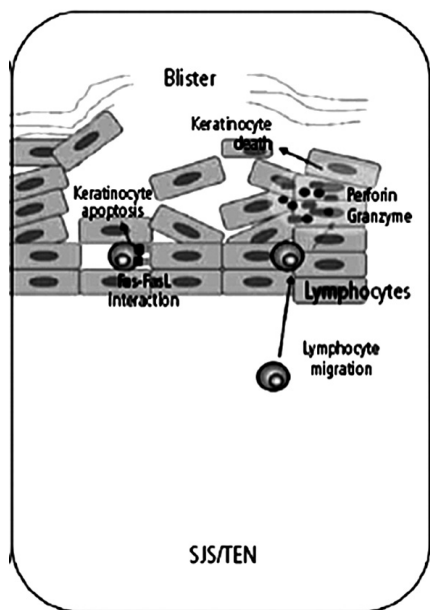


Figura 1 - Mecanismo fisiopatológico da NET (extraído de *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19(2): 80-90).

Os vírus parecem participar de aspectos facilitadores importantes em relação à fisiopatologia da SSJ. A infecção viral pode induzir maior maturação das células dendríticas, que podem promover ativação significativa de LTCD5 e mais fácil indução da apoptose de queratinócitos pelos mecanismos já descritos (Figura 2).

Nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, existem outras particularidades além da descrita, como: a baixa capacidade de acetilação das drogas, tornando-as mais imunogênicas; a pequena população de LT reguladores, o que dificulta o processo inflamatório induzido pelos medicamentos; e o uso por esses pacientes de múltiplas medicações com peculiaridade de induzir NET, como o Sulfametoxazol-Trimetoprim (profilaxia da infecção por *Pneumocystis jirovecii*) e os antirretrovirais.

A apresentação clínica da NET caracteriza-se por lesão cutânea papular eritematosa, caracterizada inicialmente por máculas que se desenvolvem até chegar a bolhas, em geral, resultando em descolamento epidérmico de pelo menos de 30% da superfície corporal. As lesões em alvo características podem evoluir, coalescer ou aumentar em tamanho e número. Pode-se encontrar, em alguns casos, o sinal de Nikolsky (descolamento da pele após sua fricção). As regiões mais comumente acometidas são a face, o pescoço e o tórax.

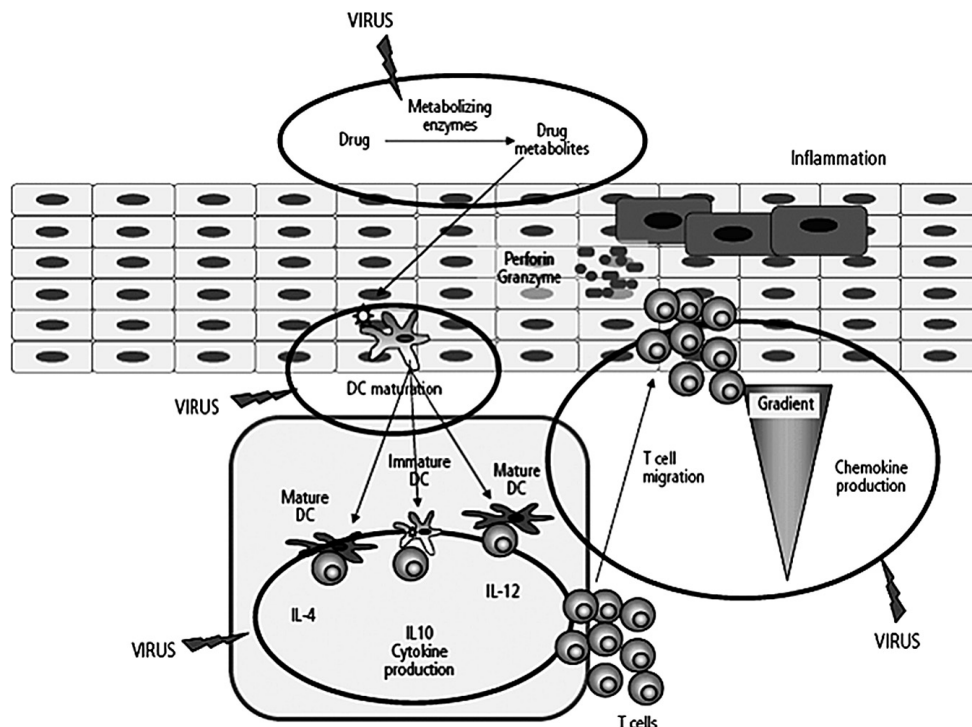


Figura 2 - Mecanismo fisiopatológico da NET (extraído de *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19(2): 80-90)

O envolvimento das mucosas está presente em 90% dos casos, o que ocorre em duas ou mais mucosas distintas e pode aparecer antes da manifestação cutânea. Consiste em enantema e edema, que resultam em erosões nas membranas oculares, orais, genitais, faringeanas e respiratórias superiores. O envolvimento ocular aparece em 39 a 61% dos casos, resultando muitas vezes em complicações como uveíte e úlcera de córnea.

O exame físico inicial pode revelar aumento da temperatura corpórea, hipotensão arterial sistêmica, taquicardia, alteração do nível de consciência, ulceração córnea, epistaxe, vulvovaginite ou balanite e coma. As principais complicações são: aderências gastro-intestinais, incontinência urinária, estenose vaginal, necrose tubular renal, insuficiência renal, ulcerações de pele com reinfecção e cicatrizes não estéticas.

A NET e a Necrólise Epidérmica Tóxica constituem diferentes espectros de mesma doença, esta caracterizada por lesões disseminadas e mortalidade maior (40%).

O tratamento desses pacientes deve ser iniciado pela procura e suspensão do uso de fármacos que possam estar envolvidos. É necessária a internação sob cuidados intensivos e tratamento como grande queimado. As medidas de suporte devem ser instituídas, assim como prescrição de sintomáticos. Deve-se ter controle diário oftalmológico caso exista lesão ocular. As áreas de pele desnuda devem ser cobertas por compressas com solução fisiológica. Sua cicatrização é mais rápida, e a exigência hídrica é menor do que na queimadura. As comorbidades devem ser sempre eliminadas. Não existe consenso a respeito de como deve ser feito o tratamento local da lesão. O paciente deve ser examinado sempre à procura de sinais precoces de complicações. A nutrição enteral deve ser analisada como opção simples e segura. Devem ser evitadas as perdas calóricas através da pele e instituídos a prevenção para tromboembolismo e o suporte emocional.

A corticoterapia é controversa porque os seus benefícios são inconstantes, com piora na cicatrização, aumento no catabolismo proteico e na incidência de infecções. A antibioticoterapia deve ser instituída quando se suspeitar de algum processo infeccioso. Apesar de o uso de imunoglobulina ser promissor, não há dados que o justifique como rotina. Outras alternativas terapêuticas tem sido tentadas, como a

plasmaférese, a administração de ciclofosfamida (em alguns casos apontada como desencadeante do quadro), ciclosporina, talidomida e N-acetilcisteína.

O prognóstico parece não ser influenciado pelo tipo e pela dose da droga envolvidos no seu aparecimento, nem pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. A mortalidade fica em torno de 5% e aumenta com a faixa etária e com a superfície corporal que sofreu o descolamento da pele. Podem aparecer lesões mucosas com sangramento e atrofia local como complicação tardia, mas elas, em geral, não deixam cicatrizes. Os agentes desencadeantes devem ser evitados para a prevenção de novos eventos.

Este caso clínico definido como NET pelos dados clínicos e anatomopatológicos revela a descrição inusitada de associação do uso crônico de atazanavir/ritonavir (há dois anos), em que seu princípio ativo pode ter sido o desencadeador das alterações. Essa associação é pouco significativa. O atazanavir/ritonavir é antirretroviral da classe dos inibidores de protease, capaz de provocar efeitos colaterais – dentre os mais significativos destacam-se: cefaleia (15%), tontura, delírio, insônia, febre (5%), depressão (4%), diarreia, náuseas (16%), vômitos e dor abdominal. Podem provocar ainda erupções cutâneas (10%), icterícia, distúrbio de condução cardíaca e alterações metabólicas com o desenvolvimento de diabetes. Não há descrição de sua associação com o desenvolvimento da NET, restando como hipótese a participação nesse processo do excipiente desse fármaco.

Trata-se da primeira descrição dessa associação, o que requer da farmácia vigilante a incorporação desse conhecimento para acompanhamento de outros casos e vigilância em toda prescrição dessa associação medicamentosa.

CONCLUSÃO

É descrita a associação de ATZ/r com o desenvolvimento de Necrólise Epidérmica Tóxica. Essa associação pode decorrer da ação de um ou dos dois medicamentos, bem como de seus veículos. Esse alerta precisa ser incorporado ao uso dessa associação nos milhares de pacientes que a usam com o risco de desenvolvimento de farmacodermia com repercussões generalizadas significativas.

REFERÊNCIAS

1. Sotelo-Cruz N, Hurtado-Valenzuela JG, Rascón-Alcantar A. Síndrome de Stevens-Johnson: Informe de 7 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005; 62(1): 25-32.
2. Pacheco Alvarez LM, Sánchez Salcedo MA, Sánchez Pacheco DL. Síndrome de Stevens-Johnson: presentación de 1 caso. *Rev Cubana Pediatr.* 2001; 73(4):240-4.
3. Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006 Sep; 18(3): 292-7.
4. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - anafilaxia e reações anafilatóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell)]. *An Bras Dermatol.* 2004 jul./ago.; 79(4):471-88.
5. MJ Torres, C Mayorga, M Blanca. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2009; 19(2): 80-90.
6. Nirken MH, High WA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical manifestations; pathogenesis; and diagnosis. *UptoDate*, 2009.
7. Borchers AT. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmunity Rev.* 2008; 7: 598-605.