

Diagnóstico diferencial do exantema medicamentoso

Differential diagnosis in exanthema medicamentosa

Samuel Sóstanes Santos¹, Warley Cristiano de Souza¹, Thobias Zapatterra César¹, Thulio Zapatterra César¹, Gustavo Aguiar Balena de Faria¹, Matheus Cabral Timóteo¹, Bruno Luiz Ferreira Lage¹, Estevão Scotti Muzzi¹, Renato Camargos Couto²

RESUMO

Cerca de 3% dos pacientes internados experimentam algum tipo de reação cutânea medicamentosa. O diagnóstico é desafiador já que estas reações podem se manifestar de forma muito variada e se confundem com outras patologias exantemáticas. A forma mais comum de apresentação das farmacodermias é o exantema morbiliforme, mas também, em menor proporção, o eritema multiforme, associado ou não à presença de infecção pelo herpes vírus. As formas mais graves são Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Este artigo propõe esclarecer o diagnóstico diferencial entre as apresentações mais comuns e as mais graves do exantema medicamentoso.

Palavras-chave: Exantema; Erupção por Droga; Eritema Multiforme; Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise Epidérmica Tóxica; Diagnóstico Diferencial.

¹ Acadêmicos do 10º período do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG.
² Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

ABSTRACT

About 3% of hospitalized patients experience some type of skin reaction medication. Diagnosis is challenging since these reactions can manifest in many different ways and can be confused with other rash diseases. The most common form of presentation of the drug eruptions is rash morbilliform, but also to a lesser extent, Erythema Multiforme, with or without the presence of herpes virus infection. The most serious is Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. This article proposes to clarify the differential diagnosis among the most common and most severe presentations of drug rash.

Key words: Exanthema; Drug Eruptions; Erythema Multiforme; Stevens-Johnson Syndrome; Epidermal Necrolysis, Toxic; Diagnosis, Differential.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico das doenças exantemáticas representam, em geral, um desafio para o raciocínio clínico e o estabelecimento do diagnóstico. Esta dificuldade decorre, em geral, do seu aparecimento agudo, disseminado, acompanhado ou não de manifestações sistêmicas como febre, prostração, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, associadas, potencialmente, a causas diversas, como: infecções, neoplasias, auto-imunidade e auto-inflamação, uso de medicamentos.

As reações cutâneas adversas causadas por medicamentos são comuns, surgindo em cerca de 3% dos pacientes internados.^{1,20}

Instituição:
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – Brasil

Endereço para correspondência:
Thobias Zapatterra César
Rua Iracy Manata, 125/502
Bairro Burity
Belo Horizonte, MG
E-mail: biaszapa@hotmail.com

Várias doenças cutâneas, além das erupções agudas, podem ser induzidas ou exacerbadas pela administração prolongada de fármacos, como: prurido, pigmentação, distúrbios nas unhas ou cabelos, psoríase e pêfigo. Estas reações crônicas não são comuns, entretanto, a sua incidência, e a sua importância precisam ser avaliados.

Este trabalho visa estabelecer o diagnóstico diferencial entre a forma mais frequente – exantema morbiliforme (EMor) – e as mais graves – eritema multiforme (EMul), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) – das reações cutâneas associadas ao uso de medicamentos.

DEFINIÇÕES

O exantema representa a vasodilatação microcirculatória que se manifesta como mancha avermelhada na pele, de variado aspecto, tamanho, e textura, revelada por forma descrita como: mácula, pápula, vesícula, pústula ou crosta. A sua localização inicial é, em geral, no tronco ou em áreas de pressão ou de traumatismo, sendo raro o envolvimento das mucosas (enanema), com exceção da descamação dos lábios. Associam-se com ampla nosologia desde doenças: infecciosas, neoplásicas, auto-ímmunes; ou com a ação de medicamentos; o que confere ampla gama de diagnóstico diferencial.

O EMor é constituído por pápulas de tamanho variado, de três a 10 mm, de contorno irregular, avermelhadas, com pele sã de permeio, podendo confluir. A localização é variável.²

O EMul é uma afecção aguda, auto-limitada, com erupções eritematosas de morfologia variada (máculo-papulares, vesículo-bolhosas), anulares, com centro elevado e escuro, circundado por halo pálido (lesão em alvo). Apresenta-se com dois padrões morfológicos³: 1. Tipo de íris ou lesões em alvo: com pelo menos três componentes concêntricos: disco central pardo, ou vesícula; circundado por edema e palidez; e mais externamente um halo eritematoso; 2. Tipo vesículo-bolhosa: lesões anulares com vesículas ou bolhas de centro regular devido à grande lesão cutânea.

Os locais acometidos são, inicialmente, as áreas acrais e articulações, disseminando de forma centrípeta. As lesões mucosas podem estar associadas e, ocasionalmente, há comprometimento visceral. O EMul pode ser classificado clinicamente em: menor, maior e SSJ.

A NET ou Síndrome de Lyell constitui-se em distúrbio cutâneo induzido por fármaco, caracterizado por bolhas, lesões muco-cutâneas, e descolamento epidérmico resultante de necrose epidérmica na ausência de inflamação dérmica substancial.

ETIOPATOGENESE

O mecanismo da lesão do EMor é por hipersensibilidade tardia determinado por linfócitos T fármaco-específicos e as reações morbiliformes, frequentemente, se desenvolvem em uma a duas semanas após o início da terapia.⁴ As principais drogas envolvidas são: ampicilina, amoxicilina, alopurinol, anticonvulsivantes da classe dos barbitúricos, diuréticos⁵. Algumas infecções virais podem aumentar o risco de erupções por drogas, como ocorre no exantema aminopenicilino-induzido em quase 100% na mononucleose infecciosa.^{6,19}

O EMul decorre de hipersensibilidade inicialmente descrita como reação multiorgânica induzida por fármacos, entretanto, é frequente associar-se com a reativação de herpesvírus (HSV).⁷ O papel do HSV ainda não está esclarecido, entretanto, pode contribuir para as manifestações de longa duração. Outros trabalhos relatam que em muitos casos, a patologia do EMul está no ataque contra partículas do DNA do HSV expressas nos vasos sanguíneos e queratinócitos. Neste caso, há hiperprodução de interferon, o que não foi encontrado na associação com a indução por drogas.⁸

As causas do EMul menor são principalmente infecciosas, preponderando, em quase todos os casos, infecções pelo HSV.⁹ A comprovação de relação causa-efeito por outras etiologias não foi ainda definida, por isto, as drogas representam raro fator causal de EMul com lesões de mucosa oral.¹⁰

O EMul maior assemelha-se ao menor pela relação a infecção pelo HSV, entretanto, em menor frequência, indicando outros mecanismos fisiopatológicos, especialmente, medicamentos em 20% dos casos.²¹ As principais drogas associadas são os anti-convulsivantes aromáticos, como a fenitoína, carbamazepina e barbitúricos.

As drogas, contrastando com as demais formas clínicas do EMul, são responsáveis por mais de 50% dos casos de SSJ.¹¹ As principais são: sulfametoxazol-trimetoprim (inclusive sulfas em geral), anti-inflamatórios não esteróides (AINES), penicilinas, anticon-

vulsivantes, hidantoína, ácido valpróico, alopurinol e terbinafina.^{11,12} Podem ser causados em 10% dos casos por infecções por *Mycoplasma pneumoniae*, por vacinação, e doença do enxerto-hospedeiro.

A NET é a de maior associação como o uso de medicamentos (80 a 95% dos casos), principalmente, os mesmos envolvidos com a SSJ. As outras causas são também compartilhadas entre SSJ e NET.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais manifestações clínico-laboratoriais associadas com as erupções cutâneas significativas e relacionadas à administração de drogas são: febre alta (acima de 40°C), linfadenomegalia, artralgia ou artrite, hipotensão, dispnéia, tontura, eosinofilia acima de 1000/μL, linfocitose com linfócitos atípicos e testes de função hepática alterada.

O EMor manifesta-se, especialmente, por exantema como acima descrito, podendo ocorrer prurido moderado a grave e febre. Ocorre em 80% dos casos de reações cutâneas a drogas.

O EMul pode-se apresentar como forma: 1. Menor: apresenta-se de forma recorrente e desaparece sem complicações, como erupções cutâneas em “alvo”, com ou sem envolvimento de mucosas, ou sintomatologia sistêmica; 2. Maior: apresenta-se como exantema agudo, auto-limitado, não recorrente, sem pródromos proeminentes ou envolvimento de mucosas. A sintomatologia sistêmica inclui febre e prostração. São envolvidas as mucosas oculares, orais, nasais, faríngeas, traqueais e genitais. São acometidas a face, as extremidades, ou ambos, e possui propensão para se tornar bolhoso e confluinte; 3. SSJ: representa variante máxima do EMul, caracterizada pelo EMul maior com lesões em alvo atípicas, confluentes, distribuídas na face, tronco, ou em ambos, associadas a complicações sistêmicas: pulmonares, digestivas, renais, neurológicas, linfonodais, cabelos e unhas.

A SSJ era, até recentemente, considerada entidade distinta do EMul¹³ com clínica, causas, prognóstico e tratamento diferentes. É incluída, hoje, como uma das manifestações clínicas do EMul³. A SSJ apresenta, entretanto, morfologia própria, além de prognóstico pior, e aumento na taxa de mortalidade, quando comparada com o EMul¹⁴.

Na NET, os pacientes inicialmente apresentam-se com sintomatologia aguda, lesões cutâneas dolorosas, febre (acima de 39°C), odinofagia e deficiência visual

devida a lesões na mucosa ocular. A diferenciação entre SSJ e NET é difícil. Representam variação de espectro da mesma entidade nosológica. Na SSJ há febrícula, estomatite erosiva, envolvimento ocular intenso e erupção cutânea disseminada.¹ Na NET há perda extensa da epiderme devido a necrose que leva a pele com aspecto escaldada. O diagnóstico diferencial preciso entre SSJ e NET, apesar dessas diferenças, não está bem estabelecido, sendo definido de acordo com a proporção da superfície corporal afetada: se menor de 10% é SSJ; se acima de 30%, é NET; e se entre 10 e 30%, podem ser relacionadas com ambas estas entidades⁷.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E TRATAMENTO

O diagnóstico das doenças exantemáticas é eminentemente clínico e baseia-se na história vacinal, epidemiologia, uso de medicamentos, sintomatologia prodrômica, curva térmica, associação com anormalidades de órgãos e sistemas (linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia), e história prévia de outras alterações dermatológicas. A anamnese assume papel fundamental para o estabelecimento diagnóstico.

O principal diagnóstico diferencial do EMor por drogas é representado pelas doenças virais exantemáticas, como: dengue, sarampo, rubéola, eritema infeccioso, exantema súbito, mononucleose infecciosa, enterovirose, adenovirose, HIV, citomegalovirose. Também estão incluídas as infecções bacterianas por *rickettsia sp*, leptospirose, meningococcemia aguda, e escarlatina.⁷ A erupção associada com drogas associa-se com a ausência: de enantema; de sintomatologia auricular, nasal, orofaríngea e das vias aéreas superiores; da presença de lesões cutâneas polimórficas; e da eosinofilia do sangue periférico.¹⁵ A etiologia por drogas é favorecida em adultos e a causa viral, na população pediátrica. As erupções provocadas por fármacos são, em geral, mais eritematosas e pruriginosas que as virais.

O estabelecimento do diagnóstico diferencial é relevante tanto para a instituição de terapêutica específica, quando possível, quanto para previsão da evolução e prognóstico. Nos casos induzidos por drogas, portanto, o agente etiológico deve ser identificado prontamente e seu uso interrompido. No paciente que faz uso de múltiplas drogas, a suspensão deve dar ênfase aos agentes mais prováveis responsáveis.

As diferenças de causa e a gravidade clínica entre EMul e SSJ/NET afetam significativamente o tratamento. A sintomatologia leve associada ao EMul deve

ser tratada sintomaticamente com a administração de AINES, anestésicos e corticoide tópico.

Deve-se manter a permeabilidade de vias aéreas, o equilíbrio hidroeletrólítico, o estado nutricional, e evitar infecções dermatológicas secundárias. Nenhum tratamento é capaz de alterar o seu curso clínico. A corticoterapia sistêmica é controversa e, em SSJ, pode prolongar a sua evolução. É recomendado o tratamento precoce da infecção por HSV com antiviral com o intuito de prevenir surtos recorrentes de EMul menor. A efetividade desta terapia depende do momento em que é iniciada, especialmente, durante a fase prodômica, por intermédio de terapia supressiva (com doses e duração maiores). Em caso de falha do tratamento supressivo, por envolvimento de fatores etiopatogênicos diferentes da infecção por HSV, podem ser tentadas outras opções terapêuticas farmacológicas.⁸

Não existem diretrizes padronizadas para o tratamento da SSJ e da NET. É recomendada a suspensão imediata da administração de medicamento, especialmente os iniciados nas últimas oito semanas que antecederam o início da sintomatologia.⁸

DISCUSSÃO

O diagnóstico das farmacodermias é desafiador devido à sua variabilidade nosológica.

O EMor é a forma cutânea mais comum de reação à droga. As reações cutâneas mais frequentemente observadas em série de 48.005 pacientes internados durante 20 anos decorreram do EMor (91%) e da urticária (6%).¹⁶ As reações graves são raras para serem detectadas nessas coortes: sua incidência foi estimada em 1:10.000 até 1:1 milhão de usuários de drogas¹. As reações cutâneas graves aos fármacos, apesar disso, têm impacto importante na saúde e a avaliação do risco-benefício dos medicamentos deve ser feita em função da mortalidade e das sequelas significativas.

O EMor associa-se em 91¹⁷ a 95%⁵ das vezes com reação à droga, e com o nadir de 48%¹⁸, entretanto, deve ser suspeitada da etiologia viral, já que nas viroses ocorre, em geral, o uso de algum medicamento sintomático. O exantema pode se associar, portanto, com infecção; reação adversa à droga; e a combinação destes fatores. Todas essas hipóteses são plausíveis. A associação entre doença viral e uso de medicamento pode ser evidenciada pela estreita relação entre penicilina e mononucleose infecciosa, o que provoca a nomeação de muitos pacientes como alérgicos à penicilina.^{6,19}

O EMul, por sua vez, possui estreita relação com a infecção pelo HSV. Há quase sempre o relato de infecção concomitante pelo HSV e o EMul menor. Há também associação entre a infecção pelo HSV e o uso de medicamentos. O EMul pode estar associado ao uso de progesterona e com infecções virais distintas do HSV²²⁻²⁴, muitas vezes, tornando impossível estabelecer qual o verdadeiro fator etiológico.

A influência dos medicamentos na etiologia do EMul parece crescer à medida que as manifestações clínicas são mais graves: quase 0% do EMul menor, cerca de 20% na forma maior, chegando à quase totalidade da etiologia das SSJ (95%).

O estabelecimento diagnóstico é fundamental para que abordagem terapêutica seja adequada e rapidamente estabelecida.

CONCLUSÃO

As reações cutâneas aos fármacos são comuns. As formas de manifestações são, na maioria das vezes, exantemáticas com sintomatologia leve. As formas graves são muito raras e, pouco é conhecido o seu impacto sobre a saúde coletiva.

Representam diagnóstico diferencial dos exantemas as causas medicamentosas, e as doenças virais, principalmente pelo HSV.

Os fármacos que mais frequentemente causam reações cutâneas adversas são: agentes antimicrobianos, sangue humano e derivados, anti-inflamatórios, anticonvulsivantes, antipsicóticos, benzodiazepínicos, diuréticos e anticoagulantes.

É essencial, portanto, o conhecimento da possibilidade de reações adversas ao uso de medicamentos e do perigo que podem representar para o paciente. Esse alerta indica a necessidade de questionar o risco-benefício da prescrição indiscriminada da terapêutica farmacológica. O hábito da auto-medicação deve também ser considerado como suspeita de farmacodermia diante de um paciente com exantema.

REFERÊNCIAS

1. Bachot N, Roujeau JC. Differential Diagnosis of Severe Cutaneous Drug Eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4(8):561-72
2. Freire HBM, Freire LMS. A Criança com exantema. In: Leão E, editor. *Pediatria Ambulatorial*. 4ª Ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2005. p.1034

3. Patel NN, Patel DN. Erythema multiforme syndrome. *Am J Med.* 2009; 122(7): 623-5
4. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Intern J.* 2006; 55:27-33
5. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients. *JAMA.* 1986; 256(24):3358-63.
6. González-Delgado P, Blanes M, Soriano V, Montoro D, Loeda C, Niveiro E. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus. *Allergol Immunopathol.* 2006; 34(2):76-8.
7. Roujeau JC, Stern RS, Wintroub BU. Farmacodermias. In: Falci AS, editor. *Harrison medicina interna.* 17ª Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2008. p. 2996
8. Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am.* 2005; 49(1):67-76.
9. Howland WW, Golitz LE, Weston WL, Huff JC. Erythema multiforme: Clinical histopathologic and immunologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1984 Mar; 10(3):438-46.
10. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol.* 1995; 131(5):539-43
11. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Steven-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14; 333(24):1600-7.
12. Correia O, Chosidow O, Saiag P, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Evolving pattern of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Dermatology.* 1993; 186:32-7.
13. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. A clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993; 129: 92-6.
14. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC; SCAR Study Group. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002 Aug; 138(8):1019-24
15. Stern RS, Wintroub BU. Reações cutâneas às Drogas. In: Freedberg IM, editor. *Fitzpatrick tratado de dermatologia.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p 3002
16. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001; 137:765-70.
17. Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitoring: adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy.* 1997 Apr; 52(4):388-93
18. Swanbeck G, Dahlberg E. Cutaneous drug reactions: an attempt to quantitative estimation. *Arch Dermatol Res.* 1992; 284(4):215-8
19. Breathnach SM, Hitner H. *Adverse drug reaction and the skin.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 394
20. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1995; 332:959-60.
21. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Eritema multiforme. Freedberg IM, editor. *Fitzpatrick tratado de dermatologia.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 3002
22. Wojnarowska F, Greaves MW, Peachey RD, Drury PL, Besser GM. Progesterone-induced erythema multiforme. *J R Soc Med.* 1985 May; 78(5):407-8.
23. Di Lernia V, Lo Scocco G, Bisighini G. Erythema multiforme following hepatitis B vaccination. *Pediatr Dermatol.* 1994; 11(4):363-4.
24. Drago F, Parodi A, Rebora A. Persistent erythema multiforme: Report of two new cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33(2):366-9.