

Farmacodermias graves: um estudo de série de casos

Clarisse Ferreira de CASTRO¹, Cesar Augusto TEIXEIRA², Nurimar Conceição FERNANDES¹, Guacira Corrêa de MATOS²

¹Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro - HUCFF/UFRJ, ²Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio de Janeiro - FF/UFRJ

Autor correspondente: Castro CF, clarissecf92@gmail.com

Submetido em: 18-02-2020 Reapresentado em: 22-05-2020 Aceito em: 14-07-2020

Revisão por pares: revisor cego e Geysa Aguiar Romeu

Resumo

Objetivo: descrever cinco casos de farmacodermias graves/reações cutâneas adversas graves (RCAG) que motivaram internação e que foram investigados pelo serviço de dermatologia de um hospital universitário. **Métodos:** trata-se de um estudo observacional descritivo do tipo série de casos, no qual foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, internados entre janeiro de 2015 e julho de 2019, em um hospital universitário no Rio de Janeiro, Brasil e cujo motivo de internação foram RCAG diagnosticadas pelo serviço de dermatologia. Para as avaliações de causalidade, utilizaram-se dois critérios adotados internacionalmente: o algoritmo de Naranjo e o sistema de avaliação de causalidade WHO-UMC. **Resultados:** Foram relatados cinco casos de RCAG, sendo três de eritrodermia, um de síndrome de Stevens Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET) e um de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). As eritrodermias tiveram como fármacos suspeitos, hidroclorotiazida, furosemida, captopril e carbamazepina, consistentes com os relatos da literatura. No caso de SSJ/NET, tanto o medicamento suspeito, alopurinol, quanto a presença de exame laboratorial anti-HIV positivo, estão referidos na literatura. O caso de DRESS teve como medicamento suspeito o alopurinol, o qual já tem relação com essa reação cutânea bem descrita. As causalidades das RCAG relatadas foram avaliadas em possível para os dois primeiros casos e provável para os três seguintes. Os resultados do estudo fundamentaram a proposição de um modelo de farmacovigilância de farmacodermias graves em ambiente hospitalar, composta por notificação espontânea e verificação periódica de prontuários e de pedidos de pareceres para o serviço de dermatologia registrados no sistema informatizado do hospital. **Conclusão:** Esse estudo contribui para agregar conhecimento e compreensão sobre as farmacodermias graves, quanto à natureza das reações, à identificação de pacientes em risco, à detecção precoce das mesmas e aos medicamentos responsáveis. Além disso, propõe um modelo de monitorização das reações cutâneas adversas graves a ser implantado no hospital, que conjuga estratégias passivas e ativas de farmacovigilância e estimula a notificação pelos profissionais de saúde.

Palavras-chave: efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamento, dermatologia, farmacovigilância.

Severe cutaneous adverse reactions to drugs: a case series study

Abstract

Objective: to describe five cases of severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCARD) that led to hospitalization and were investigated and diagnosed by the dermatology service of a university hospital. **Methods:** this is a descriptive observational study of the case series type in which were included patients aged 18 years old or older from both sexes, hospitalized between January 2015 and July 2019, in a university hospital in Rio de Janeiro, Brazil and whose reason for hospitalization was SCARD diagnosed by the dermatology service. For SCARD causality assessments, two internationally adopted criteria were used: the Naranjo algorithm and the WHO-UMC causality assessment system. **Results:** five cases of RCAG have been reported. Amongst these, three cases of erythroderma, one of Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and one of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). The cases of erythroderma have presented as suspected drugs substances such as hydrochlorothiazide, furosemide, captopril and carbamazepine, which is consistent with the literature reports. In the reported case of SJS/TEN, both the suspected drug, allopurinol, and the presence of an anti-HIV positive laboratory test are also referred to in the literature. The case of DRESS has shown allopurinol as a suspected drug, which is already related to this well-described skin reaction. The causalities were assessed as possible for the first two cases and probable for the following three. The results of the study supported the proposal for a model of pharmacovigilance of SCARD in a hospital environment, consisting of spontaneous reporting, periodic checking of medical records and for requests of opinion from the dermatology service registered in the hospital's computerized system. **Conclusion:** this study contributes to add knowledge and better understanding about SCARD, in regards to the nature of the type of reaction, identification of patients at risk, early detection of these and the responsible drugs. Furthermore, it proposes a model for monitoring SCARD to be implemented in the hospital, which combines passive and active pharmacovigilance strategies and encourage notification by health professionals.

Keywords: drug-related side effects and adverse reactions, dermatology, pharmacovigilance.



Introdução

A diversidade de medicamentos disponíveis traz claros benefícios para o tratamento e prevenção de muitas condições clínicas. Entretanto, podem aumentar o risco de danos à saúde, como as reações adversas a medicamentos (RAM). Uma RAM é um “efeito não desejado atribuível à administração de um medicamento, em doses utilizadas habitualmente em humanos, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ou para modificar alguma função fisiológica”¹.

Entre as RAM mais frequentes e geralmente não previsíveis estão as farmacodermias ou reações cutâneas adversas a medicamentos (RCAM), que respondem por 10% a 30% das RAM relatadas, com incidência estimada de 0,25% na população em geral. Estima-se que afetem 0,16% a 3,3% dos pacientes hospitalizados e 0,14% de não hospitalizados. O espectro das RCAM é amplo e inclui distúrbios de pele mimetizados, induzidos ou agravados por fármacos². Produzem um amplo espectro de alterações na pele, nos apêndices ou nas membranas mucosas, desde erupções leves e autolimitadas, até reações cutâneas adversas graves (RCAG). Estas são formas menos comuns e potencialmente fatais, de hipersensibilidade tardia, que respondem por 2 a 7% dos casos³⁻⁶, como a Síndrome de Stevens Johnson (SJS), a necrólise epidérmica tóxica (NET) e as RAM com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)⁷⁻⁸. A fisiopatologia das RCAG não está totalmente elucidada, e apesar de raras, podem impactar negativamente a qualidade de vida e tornarem-se crônicas, como na SJS/NET⁶. O tratamento frequentemente demanda internação, por vezes em unidade de terapia intensiva ou de queimados, para observação de sinais vitais e funções de órgãos internos⁸.

Dessa forma, a monitorização das RCAG, por meio de atividades em Farmacovigilância contribui para conhecer a magnitude e a natureza dos eventos, a identificação de grupos de risco e o manejo clínico. Ademais, incrementa a notificação dos eventos identificados ao órgão regulatório (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa), que é um dos eixos da Política Nacional de Segurança do Paciente⁹.

Farmacovigilância (FV) é “a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos”¹⁰. O método mais utilizado é a notificação espontânea, indispensável para a identificação de sinais de segurança dos medicamentos, que são hipóteses de riscos associados a medicamentos¹¹. No entanto, as informações obtidas podem ser limitadas e insuficientes para a tomada de decisões clínicas e regulatórias. Estratégias ativas complementares, como entrevistas aos pacientes por profissionais de saúde e revisão de prontuário com uso de termos rastreadores de eventos, ampliam a capacidade de detecção e análise de suspeitas de RAM¹⁰⁻¹⁴.

Entretanto, há poucos estudos brasileiros sobre eventos adversos em saúde, incluindo RAM graves, como as RCAG¹⁵. O maior conhecimento sobre a magnitude e as características das RCAG pode contribuir para a identificação precoce, redução das taxas de morbidade e mortalidade associadas, bem como identificar oportunidades de melhoria das práticas de FV. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo descrever uma série de cinco casos de RCAG, que motivaram internação e que foram investigados e diagnosticados pelo serviço de dermatologia em um hospital universitário brasileiro.

Métodos

Trata-se de estudo observacional descritivo tipo série de casos. Na população do estudo foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, internados entre janeiro de 2015 e julho de 2019, em hospital universitário no Rio de Janeiro, Brasil, cujo motivo de internação foi suspeita de farmacodermia grave ou reação cutânea adversa grave (RCAG). As manifestações das RCAG passíveis de inclusão foram: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA); reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) ou síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos (DiHS) ou síndrome de hipersensibilidade (HSS); síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET); anafilaxia; eritrodermia; necrose cutânea induzida por anticoagulante; vasculite induzida por medicamentos e reações tipo doença do soro⁷⁻⁸.

Foram incluídos os casos internados na enfermaria da dermatologia ou em outras enfermarias, mas com parecer solicitado à dermatologia, e que foram identificados nos registros desse serviço pela equipe clínica. Foram excluídos os casos cuja investigação diagnóstica não estava concluída. Os casos foram descritos com base em dados demográficos (sexo e idade), clínicos (comorbidades, internações), laboratoriais (biópsias de pele) e de tratamento (medicamentos em uso prévio e durante internação) dos participantes, referentes a todo o período da internação, incluindo reinternações, e coletados por meio de revisão dos prontuários eletrônicos. Os medicamentos foram expressos em Denominação Comum Brasileira (DCB), conforme constam nos prontuários e nos registros da dermatologia.

Avaliação de causalidade é a estimativa da probabilidade de que um medicamento seja a causa de um evento adverso¹. Para tanto, é necessário investigar a relação causal entre exposição (medicamento) e efeito (RAM). As avaliações de causalidade entre os eventos e os medicamentos (causalidade) foram realizadas pela equipe do estudo, utilizando dois critérios adotados internacionalmente: o algoritmo de Naranjo¹⁶ e o sistema de avaliação de causalidade WHO-UMC¹⁷. Os casos foram avaliados por ambos os critérios, e no caso de discordância, prevaleceu o resultado obtido segundo os critérios WHO-UMC.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, CAAE 20046719.6.0000.5257.

Resultados

Foram incluídos no estudo cinco casos, três em mulheres e dois em homens, sendo quatro casos em pessoas com 60 anos ou mais. A RCAG em três casos foi eritrodermia, seguido de 1 de SJS/NET e 1 de DRESS (Tabela 1).

CASO 1

Homem, 66 anos, internado no setor de dermatologia em janeiro de 2015. Comorbidades prévias: hipertensão, diabetes tipo 2 e hiperplasia prostática benigna, sem informação sobre tempo de diagnóstico. Apresentava lesões eritemato-descamativas difusas há oito meses, sobretudo em áreas fotoexpostas; lesões eritemato-vésico-exsudativas e crostosas em membros inferiores, com sinais de lipodermatoesclerose; e intertrigo em áreas de

dobras, notadamente infra-abdominal e região inguinal. Exame histopatológico prévio (biópsia de pele), realizado quatro meses antes da internação, indicaram suspeita de eritrodermia por farmacodermia ou psoríase e eczema de estase agudizado. Medicamentos prévios relatados: hidroclorotiazida e furosemida (sem informação de posologia), ambos suspensos antes da internação, devido à suspeita de farmacodermia; prometazina (25 mg 3x/dia); hidroxizina (25 mg 3x/dia); loratadina (10 mg 1x/dia); nifedipino retard (20 mg 2x/dia); atenolol (25mg 1x/dia), dutasterida + tansulosina (0,5 + 0,4 mg, com frequência não relatada); metformina (850 mg 3x/dia); insulina NPH (40 UI pela manhã, 6 UI à tarde, 20 UI à noite) e ranitidina (150mg 2x/dia). Não havia informação sobre tempo de uso de nenhum dos medicamentos. Na admissão hospitalar foi suspensa a prometazina, e durante a internação, a hidroxizina. Os exames histopatológicos de pele de membros inferior e superior direitos indicaram hipótese clínica de farmacodermia. O tratamento incluiu repouso, elevação e aplicação de dexametasona 0,1% 2x/dia em membros inferiores, prednisona 30 mg/dia, pomada de nistatina com óxido de zinco nas áreas de dobras 2x/dia e de óleo mineral 2x/dia em todo o tegumento. Houve melhora evolutiva da eritrodermia sete dias após a admissão e a alta hospitalar ocorreu após 25 dias, com melhora das lesões eritemato-descamativas e crostosas em membros inferiores, apresentando apenas eritema e descamação discretos principalmente em área fotoexposta, resolução do intertrigo em áreas de dobras.

Em junho de 2015, quatro meses após alta hospitalar, o paciente reinternou por piora das lesões cutâneas generalizadas em face e membros superiores e inferiores, principalmente em áreas fotoexpostas, há cerca de um mês, com prurido intenso e sensibilidade cutânea local. Medicamentos em uso relatados, sem informação de tempo de uso: prometazina para o prurido, prescrito em unidade básica de saúde, prednisona 20mg/dia (em redução), cloreto de

potássio 10% 20 ml/dia, carbonato de cálcio 1 g/dia, vitamina D3 10 gotas/dia, ranitidina 300 mg/dia, hidroxizina 75 mg/dia, losartana 50 mg/dia, atenolol 50 mg/dia, dutasterida + tansulosina 0,5 + 0,4 mg/dia, Insulina NPH 44 UI antes do café, 5 UI antes do almoço, 20 UI antes do jantar e aplicação de creme aniônico (Lanette) duas vezes/dia em todo o corpo. Recebeu tratamento com prednisona 40 mg/dia, dexametasona 1% creme e creme Lanette por 5 dias, com melhora do quadro clínico, recebendo alta hospitalar.

Um mês depois (julho de 2015), paciente reinternou, com quadro semelhante ao da internação anterior. A losartana foi suspensa devido à possível fotossensibilização, que pode agravar o quadro, e iniciado o uso de clonidina. O tratamento foi realizado com prednisona 20 mg/dia, dexametasona 1% creme e creme lanette, ocorrendo alta hospitalar 19 dias depois, com melhora clínica e retorno ambulatorial marcado.

A relação causal da farmacodermia (eritrodermia) com a hidroclorotiazida, principal medicamento suspeito, foi avaliada como “possível” por ambos os critérios adotados, porque não puderam ser afastadas as explicações alternativas de eritrodermia induzida por furosemida ou por psoríase.

CASO 2

Mulher, 70 anos, internada no setor de dermatologia em novembro de 2015, por encaminhamento de outro hospital, onde fazia acompanhamento irregular. Comorbidades prévias: hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sem informação sobre tempo de diagnóstico. Apresentava lesões eritemato-descamativas, pruriginosas disseminadas associadas à dor articular em mãos, joelhos e pés. Apresentava placas eritemato-descamativas em couro cabeludo há um ano e três meses, as quais evoluíram para todo o tegumento, associadas a

Tabela 1. Aspectos clínicos e farmacológicos da série de casos de farmacodermias graves. Rio de Janeiro, HUCFF/UFRJ, janeiro de 2015 a julho de 2019.

Nº	Idade (anos) e Sexo ^a	RCAG ^b suspeita	Sintomas	Medicamento suspeito	Sequência temporal plausível	Explicação alternativa afastada	Resposta retirada positiva	Reexposição ao medicamento	Confirmação por biópsia	Causalidade
1	66 M	Eritrodermia	Lesões eritemato-descamativas difusas; lesões eritemato-vesico-exsudativas e crostosas; intertrigo em áreas de dobras	Hidroclorotiazida	Sim	Não (furosemida e psoríase)	Não	Não	Sim	Possível
2	70 F	Eritrodermia	Lesões eritemato-descamativas, pruriginosas disseminadas	Captopril	Sim	Não (psoríase)	Sim	Não	Sim	Possível
3	60 F	Eritrodermia	Máculo-pápulas eritematosas pruriginosas disseminadas, com descamação e hiperlinearidade	Carbamazepina	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Provável
4	26 F	SSJ/NET ^c	Lesões hipercrômicas residuais maculares; lesões exulceradas; lesão eritemato-descamativa; e fissuras em mucosa labial	Alopurinol	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Provável
5	72 M	DRESS ^d	Rash máculo-papular descamativo, pruriginoso, com algumas lesões crostosas e piora da função renal.	Alopurinol	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Provável

^aF: feminino; M: masculino; ^breação cutânea adversa grave; ^csíndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica; ^dreação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

prurido intenso e dor articular. No momento da internação estava em estado geral regular, em péssimas condições de higiene, desidratada, afebril, taquicárdica, eupneica, eritrodérmica com intensa descamação e com lesão ulcerada com bordas violáceas na polpa digital do primeiro quirodáctilo direito. Medicamentos prévios relatados: prednisona 30 mg/dia por sete dias, creme de mometasona e hidroxizina e uso contínuo de captopril. Só havia informação sobre posologia e tempo de uso da prednisona. Foi aventada a hipótese de eritrodermia por farmacodermia por captopril ou psoríase. O captopril foi suspenso e iniciados uso de losartana e anlodipino. Foram realizados três exames histopatológicos (biópsia de pele) em sítios distintos (dorso superior à direita, membro superior direito e membro inferior direito) que indicaram hipótese de farmacodermia. No curso da internação, paciente apresentou desorientação, agitação, taquicardia e febre, configurando quadro de sepse, sendo iniciada a administração de antibiótico. O tratamento do quadro dermatológico foi realizado com aplicação de óleo mineral três vezes/dia por todo o corpo, hidroxizina 75 mg/dia e prednisona 40 mg/dia. Paciente apresentou melhora evolutiva do quadro de eritrodermia e do prurido após a corticoterapia. Recebeu alta 32 dias depois, com retorno ambulatorial marcado e melhora evolutiva das lesões cutâneas, porém ainda com descamação fina em todo o tegumento e prurido.

Paciente reinternou 17 dias após a alta (janeiro de 2016) por uso incorreto de prednisona no domicílio e retorno de lesões eritemato-descamativas, pruriginosas, disseminadas. Foram mantidas o anlodipino e a losartana, procedeu-se o retorno de prednisona 40 mg/dia e a administração de hidroxizina e emolientes de uso regular durante a internação. Paciente evoluiu com melhora importante do quadro eritrodérmico, recebendo alta hospitalar 16 dias depois.

A relação causal da farmacodermia (eritrodermia) com o captopril foi avaliada como “possível”, por ambos os critérios adotados, não podendo ser afastada a explicação alternativa de eritrodermia induzida por psoríase.

CASO 3

Mulher, 60 anos, internada no setor de dermatologia em junho de 2016. Comorbidades prévias: hipotireoidismo, depressão, ansiedade, distúrbio da memória e episódio psicótico), sem informação sobre tempo de diagnóstico. Relatou máculo-pápulas eritematosas pruriginosas que iniciaram nas fossas antecubitais, com posterior disseminação craniocaudal há cerca de 45 dias. Na admissão apresentava eritrodermia com acometimento da face, escalpo e região retroauricular, pescoço, colo, tórax, membros superiores, abdome, coxas e joelhos, poupando parte do dorso, das pernas e dos pés, com descamação e hiperlinearidade. Medicamentos de uso prévio relatados: levotiroxina, escitalopram 10 mg/dia, flurazepam 15 mg/dia e carbamazepina 200 mg/dia em subdose como estabilizador de humor, além de ter sido tratada com prednisona e anti-histamínico via oral em unidade de pronto atendimento (UPA). Não havia informação sobre tempo de uso. Paciente relacionou quadro cutâneo com início do tratamento com carbamazepina e filho relatou ressurgimento do quadro após a suspensão de prednisona. Foi aventada a hipótese de eritrodermia por carbamazepina, que foi suspensa após internação. Foram realizados três exames histopatológicos (biópsia de pele) em sítios distintos (abdome, face anterior da coxa direita e face interna de antebraço esquerdo) que indicaram

hipótese clínica de farmacodermia. Para tratamento do quadro dermatológico foram administrados inicialmente hidroxizina 100 mg/dia por três dias, prednisona 20 mg/dia e aplicação de creme aniônico (lanette) 4x/dia, ambos por toda a internação. Paciente evoluiu com melhora do quadro cutâneo, com desaparecimento do eritema e melhora progressiva da descamação, tendo alta hospitalar após 9 dias de internação.

A relação causal da farmacodermia (eritrodermia) com a carbamazepina foi avaliada como “provável”, por ambos os critérios adotados.

CASO 4

Mulher, 26 anos, internada no setor de dermatologia em janeiro de 2017, sem comorbidades prévias. Apresentava lesões hipercrômicas residuais maculares em membros inferiores, membros superior e dorso; lesões exulceradas em membros com aspecto de vesículas rompidas; lesão eritemato-descamativa em nuca; e fissuras em mucosa labial sem lesões ulceradas intrabucais. Paciente relatou surgimento das lesões após 48 a 72 horas do uso de alopurinol sem prescrição médica, por indicação em balcão de farmácia. Segundo o relato, houve surgimento de lesão bolhosa de conteúdo citrino em região plantar esquerda, tendo a paciente suspeitada de crise uricêmica. Buscou diversas emergências clínicas, e foi suspeitada a farmacodermia por alopurinol, que foi suspenso, mas sem conduta terapêutica instituída. Não relatou uso de outros medicamentos prévios. As lesões eram compatíveis com farmacodermia (SSJ/NET). Foi realizado exame histopatológico (biópsia de pele), com resultado compatível com erupção medicamentosa. No curso da internação verificou-se exame laboratorial HIV positivo. O tratamento dermatológico foi realizado com aplicação de óleo mineral em lesões de dorso, membros superiores e inferiores, óleo de girassol em regiões palmares, hidratação oral e reposição de potássio, magnésio, ferro e vitamina b12. Paciente evoluiu com melhora significativa das lesões, recebendo alta hospitalar após 9 dias de internação com retorno marcado para o ambulatório de dermatologia.

A relação causal da farmacodermia (SSJ/NET) com o alopurinol foi avaliada como “provável”, por ambos os critérios adotados.

CASO 5

Homem, 72 anos, internado no setor de clínica médica em junho de 2019. Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, doença renal II, hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica gold 2, cirrose por vírus c e álcool, sem informação sobre tempos de diagnóstico e carcinoma hepatocelular, com diagnóstico em 2018, ex-etilista e ex-tabagista. Apresentava rash máculo-papular em abdome, membros e faces, descamativo, pruriginoso, com algumas lesões crostosas e piora da função renal. O hemograma evidenciou plaquetopenia e eosinofilia. Não houve relato de episódios febris, nem de presença de linfonodomegalia. Medicamentos de uso prévio relatados: lactulose 10 mL/dia, levotiroxina 100 mcg/dia, sinvastatina 20 mg/dia, furosemida 40 mg/dia, doxazosina 2 mg/dia e alopurinol 300 mg/dia. Paciente relatou início do uso de alopurinol há cerca de oito semanas, mas não havia informação sobre tempo de uso dos demais medicamentos. Suspeitou-se de farmacodermia por alopurinol como causa dos sintomas cutâneos e renais, mais especificamente, DRESS. A dermatologia foi solicitada para investigação do quadro, e realizou exame histopatológico (biópsias de pele) de dois sítios

distintos, coxa esquerda e abdome, cujo resultado foi, para ambas as amostras, “dermatite de interface vacuolar sutil, perivasculares e intersticial com eosinofilia tecidual e extravasamento de hemácias, compatível com erupção medicamentosa”. O alopurinol foi suspenso e, inicialmente foram prescritos prednisona 40 mg/dia, prometazina 25 mg/dia, creme aniônico (lanette) com aplicação nas lesões corporais após o banho e creme facial hidratante para peles secas e sensibilizadas nas lesões faciais 2x/dia. No curso da internação, houve aumento de dose de prednisona para 60 mg/dia e de prometazina para 50 mg/dia, com subsequente redução da dose de prednisona para 40 mg/dia novamente e aumento da dose de prometazina para 75 mg/dia. Paciente evoluiu com melhora significativa de quadro cutâneo, com ausência de prurido e de lesões máculo-papulares, além de melhora da função renal, tendo alta hospitalar após 29 dias de internação, com retorno ambulatorial marcado para desmame de prednisona.

A relação causal da farmacodermia (DRESS) com o alopurinol foi avaliada como “provável”, por ambos os critérios adotados. Apenas este caso teve a avaliação de causalidade validada pela Anvisa, porque os demais não foram informados ao serviço de farmacovigilância do hospital.

Discussão

Foram relatados cinco casos de farmacodermias graves investigadas pelo serviço de dermatologia durante o período do estudo: eritrodermia, síndrome de Stevens Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). A resolução de todos os casos foi a alta hospitalar.

Eritrodermia é caracterizada por eritema e descamação de mais de 90% da superfície cutânea¹⁸. É uma condição rara, com incidência em adultos estimada em 1 caso/100 mil pessoas-ano¹⁹. Cerca de 20% das eritrodermias são reações de hipersensibilidade a medicamentos, incluindo penicilinas, sulfonamidas, carbamazepina, fenitoína e alopurinol²⁰. Os fármacos suspeitos nos casos relatados neste estudo foram hidroclorotiazida, furosemida, captopril e carbamazepina, condizente com a literatura. A hidroclorotiazida e a furosemida possuem estrutura química de sulfonamida, a carbamazepina está entre os fármacos mais associados a eritrodermias e há relatos de ocorrência dessas reações por captopril²¹.

A incidência da SSJ/NET é de 2 a 7 casos/1 milhão de pessoas-ano²², sendo mais elevada (0,95 a 1 caso/1.000 pessoas-ano) entre infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)²³. Estudo alemão com dados de registro nacional estimou incidência de 1 a 2 casos/1 milhão de pessoas-ano²⁴. A diferenciação entre SSJ e NET considera o percentual de descolamento da área da superfície corporal (SSJ<10% e NET>30%). Existe sobreposição de SSJ/NET quando 10% a 30% da área da superfície corporal é afetada. As taxas de mortalidade variam entre 1% e 5% para SSJ e 25% e 35% para NET²⁵. Os medicamentos mais comumente implicados são alopurinol, fármacos antiepilépticos aromáticos e lamotrigina, sulfonamidas antibacterianas (incluindo sulfassalazina), nevirapina e anti-inflamatórios não esteróides da classe oxicam²⁶. O caso de SSJ/NET relatado teve como medicamento suspeito o alopurinol e teste para HIV positivo, estando de acordo com a literatura.

Quanto a DRESS, a incidência é de 1,2 a 6 casos/1 milhão de pessoas-ano e, entre expostos a medicamentos, varia de 1:1.000 a 1:10.000, levando a óbito em cerca de 10% dos casos. As manifestações da DRESS incluem erupção mucocutânea extensa,

febre, linfadenopatia, hepatite, anormalidades hematológicas com eosinofilia, plaquetopenia e linfócitos atípicos e pode comprometer outros órgãos, como os rins. Os medicamentos mais frequentemente associados são anticonvulsivantes, alopurinol, minociclina, sulfassalazina e abacavir²⁷⁻²⁸. No caso relatado neste estudo houve comprometimento renal, plaquetopenia e eosinofilia, e o medicamento suspeito foi o alopurinol, cuja relação causal com a DRESS é bem descrita.

Não há método padrão-ouro para avaliação de RAM, incluindo as RCAM. Mas a obtenção de informações completas quanto a início e tempo de uso do medicamento, início da reação, histórico de reações semelhantes, respostas à retirada do medicamento suspeito e à reexposição, podem ajudar no diagnóstico precoce e reduzir a morbimortalidade⁶. Farmacodermias apresentam grande variabilidade clínica e prognóstica e pode haver dificuldade de diagnóstico diferencial em relação a outras doenças de pele. Apesar das características histológicas serem frequentemente insuficientes para confirmar o diagnóstico, exames imuno-histoquímicos, a partir de biópsia cutânea, permitem identificar os atores celulares com precisão e moléculas presentes in situ, efetores e alvos da pele²⁹.

Nos cinco casos relatados foram realizadas biópsias de pele, o que permitiu uma melhor aplicação dos critérios de avaliação de causalidade, pois tanto o algoritmo de Naranjo, quanto o sistema WHO-UMC, incluem questões sobre evidências objetivas e anormalidades em testes de laboratório¹⁶⁻¹⁷.

Para a análise dos casos foi importante obter informações acerca da resposta à retirada do medicamento suspeito e sobre o uso de outros fármacos possíveis agravantes, como os fotossensibilizantes (prometazina e losartana) no caso 1. Em adição, é imprescindível seguir o protocolo terapêutico após alta hospitalar e atentar para a redução gradual da dose de alguns medicamentos, como os glicocorticóides, para evitar a exacerbação de doenças subjacentes, após retirada abrupta do medicamento, devido à deficiência de cortisol resultante da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) durante o período de terapia³⁰.

As RCAM tendem a aumentar globalmente, devido à velocidade de introdução de novos medicamentos, com alterações dos padrões das reações e incertezas quanto ao perfil de segurança². Atopia, variação genética no metabolismo de medicamentos, variação de genes do sistema HLA (*human leukocyte antigens*), comorbidades, doença subjacente, infecção viral ativa, estado imunológico do paciente e ingestão concomitante de outros medicamentos podem alterar a taxa, a apresentação, o curso e o desfecho das RCAM⁶.

Apenas cerca de 50% das RAM são detectadas nos testes de pré-comercialização⁹. Nesse contexto, um bom serviço de farmacovigilância (FV) é imprescindível para detectar RAM precocemente e melhorar o conhecimento sobre a relação benefício/risco dos medicamentos. A FV desempenha um papel importante na tomada de decisões em farmacoterapia, em âmbito individual e coletivo¹.

A observação clínica e a notificação espontânea de suspeitas de RAM são os métodos mais rápidos e efetivos para a geração de sinais de segurança, e também para o delineamento de estratégias de farmacovigilância ativa¹.

A abordagem probabilística da relação causal entre medicamento-evento sempre deixará alguma incerteza quanto a possíveis causas alternativas. Mesmo em estudos epidemiológicos, um resultado estatisticamente significativo fornecerá uma estimativa sobre a

probabilidade de um evento ser causado por um medicamento, mas não descarta uma relação causal com outros determinantes³⁰.

Apesar dos vários métodos disponíveis, não há ferramenta de avaliação de causalidade considerada padrão-ouro. O algoritmo de Naranjo e a escala WHO-UMC são, no entanto, mais comumente usados². Neste estudo, a avaliação foi realizada por dois métodos adotados pelo programa nacional de farmacovigilância, o algoritmo de Naranjo e o sistema WHO-UMC, como estratégia para reduzir os efeitos da baixa confiabilidade entre métodos apontadas na literatura³¹.

O hospital do estudo conta com sistema de prontuário eletrônico (Pront HU), por meio do qual é possível informar suspeitas de RAM ao serviço de FV. Porém, é uma ferramenta pouco conhecida pelos profissionais de saúde. Durante o estudo, uma suspeita de RCAG (caso 5) foi identificada pela autora principal, durante suas atividades clínicas, tendo solicitado ao médico que fizesse a notificação ao serviço de FV. Por isso, foi o único caso notificado a Anvisa. Tais situações podem ser recorrentes em hospitais, mesmo nós que contam com serviço de FV. Portanto, é importante ampliar a divulgação da ferramenta disponível no sistema do hospital, e também da atuação da FV hospitalar.

Os resultados obtidos fundamentaram a proposição de um modelo de farmacovigilância ativa de farmacodermias graves, que inclui o estímulo à notificação diretamente no Pront HU e a busca ativa das suspeitas de farmacodermias, por meio de consulta sistemática aos pareceres solicitados ao serviço de dermatologia e aos prontuários eletrônicos. Para qualquer das formas de monitorização, a FV deve realizar investigação dos casos junto à clínica, a fim de obter informações mais detalhadas. Nesse contexto, o farmacêutico clínico, no exercício de suas práticas, em contato direto com os pacientes internados e com a equipe multiprofissional, pode contribuir para a detecção e investigação de RCAG, como ocorreu no caso 5 desse estudo.

Para melhorar a segurança dos pacientes é essencial desenvolver uma cultura de investigação e comunicação, que inclui a habilidade de reunir informações mais completas sobre reações adversas e erros de medicação³². Nesse sentido, os métodos de FV ativa são importantes para complementar as informações oriundas das notificações espontâneas. Os resultados deste estudo e as propostas sugeridas podem contribuir para efetividade dos programas nacionais de vigilância pós-comercialização e de segurança do paciente

Conclusão

O estudo relatou cinco casos de farmacodermias graves diagnosticados pelo serviço de dermatologia em um hospital universitário. A causalidade das RCAG foi avaliada pelos dois métodos mais comumente aceitos e recomendados globalmente. Por tratar de reações adversas raras, graves, imprevisíveis e com risco de morte, este estudo contribui para agregar conhecimento e compreensão sobre as farmacodermias graves, quanto à natureza das reações, identificação de pacientes em risco, detecção precoce das mesmas e medicamentos responsáveis. As limitações do estudo são inerentes às séries de casos, que são retrospectivos sem grupo de comparação, cujas fontes são registros clínicos, nem sempre completos, e que não permitem generalizações. Como contribuição, o estudo propôs um modelo de monitorização das reações cutâneas adversas graves a ser implantado no hospital e que conjuga estratégias passivas e ativas de farmacovigilância. O modelo,

aplicável a outros hospitais, envolve a equipe multiprofissional de saúde, com participação estratégica do farmacêutico. Pretendeu-se contribuir para aumentar a detecção das farmacodermias graves e estimular a notificação, que são aspectos fundamentais para a efetividade das políticas de vigilância pós-comercialização e de segurança do paciente.

Fonte de financiamento

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF)/ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Colaboradores

CFGRC e GCM participaram da concepção, desenho e planejamento do estudo. CFGRC participou da coleta e interpretação dos dados do estudo e realizou a redação do artigo. NCF participou da coleta dos dados, da discussão dos resultados e da revisão crítica do artigo. GCM e CAAT coordenaram o projeto, participaram da análise e da discussão dos dados e realizaram a revisão crítica do artigo. Todos os autores são responsáveis pelas informações do trabalho e aprovaram a versão final do manuscrito.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Organização Pan-Americana da saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde; 2011. Disponível em :<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>. Acessado em 30 nov 2019.
2. Beniwal R, Gupta LK, Khare AK, *et al.* Clinical profile and comparison of causality assessment tools in cutaneous adverse drug reactions. Indian Dermatol Online J. 2019; 10 (1): 27-33.
3. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2015; 13 (7): 625-45.
4. Bellón T, Cabañas R, González-Herrada C, *et al.* Approach to severe cutaneous adverse drug reactions. Curr Treat Options Allergy. 2017; 4 (2): 201-21.
5. Verma R, Vasudevan B, Pragasam V. Severe cutaneous adverse drug reactions. Med J Armed Forces India. 2013; 69: 275-383.
6. Jha N, Alexander E, Kanish B, *et al.* A Study of cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care center in Punjab. Indian Dermatol Online J. 2018; 9 (5): 299-303.
7. Bellón T. Mechanisms of severe cutaneous adverse reactions: recent advances. Drug Saf. 2019; 42 (8): 973-992.
8. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, *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. 2004; 79 (4): 471-488.
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial União. 26 jul 2013; Seção 1:32-33.
 10. Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância - monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde; 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acessado em 15 dez 2019.
 11. Uppsala Monitoring Centre. Signal Detection for National Pharmacovigilance Centres with small data sets. Uppsala, Suécia; 2020. Disponível em: <https://view.publitas.com/uppsala-monitoring-centre/signal-detection-for-national-pharmacovigilance-centres-with-small-data-sets/page/1>. Acessado em 18 mai 2020.
 12. Forster AJ, Fung I, Caughey S, *et al.* Adverse events detected by clinical surveillance on an obstetric service. Obstet Gynecol. 2006; 108 (5): 1073–1083.
 13. Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. Qual Saf Health Care. 2003; 12 (2): ii39–ii45.
 14. Michel P. Strengths and weaknesses of available methods for assessing the nature and scale of harm caused by the health system: literature review. World Health Organization 2003. Disponível em : https://www.who.int/patientsafety/research/P_Michel_Report_Final_version.pdf. Acessado em 20 dez 2019..
 15. Mendes W, Travassos C, Martins M, *et al.* Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. Rev Bras Epidemiol. 2005; 8 (4): 393-406.
 16. Naranjo, CA, Busto U, Sellers EM, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30 (2): 239–245.
 17. WHO. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOCausality_assessment.pdf. Acessado em 10 jan 2020.
 18. Okoduwa C, Lambert WC, Schwartz RA, *et al.* Erythroderma: review of a potentially life-threatening dermatosis. Indian J Dermatol. 2009; 54 (1): 1-6.
 19. Sigurdsson V, Steegmans PH, Van Vloten WA. The incidence of erythroderma: a survey among all dermatologists in The Netherlands. J Am Acad Dermatol. 2001; 45 (5): 675-678.
 20. Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, *et al.* Erythroderma: a clinical study of 97 cases. BMC Dermatol. 2005; 5:5.
 21. Goodfield MJ, Millard LG. Severe cutaneous reactions to captopril. Br Med J (Clin Res Ed). 1985; 290 (6475): 1111.
 22. Frey N, Jossi J, Bodmer M, *et al.* The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. J Invest Dermatol. 2017; 137 (6): 1240-1247.
 23. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, *et al.* Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort- an observational, retrospective case series study. Am J Clin Dermatol. 2012; 13 (1): 49-54.
 24. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, *et al.* Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. 2008; 128: 35–44.
 25. Miliszewski MA, Kirchof MG, Sikora S, *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an analysis of triggers and implications for improving prevention. Am J Med. 2016; 129 (11): 1221-1225.
 26. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. Chem Immunol Allergy. 2012; 97: 1–17.
 27. Gentile I, Talamo M, Borgia G. Case report is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. BMC Infect Dis. 2010; 10: 49
 28. Avancini J, Maragno L, Santi CG, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical features of 27 patients. Clin Exp Dermatol. 2015; 40 (8): 851-859.
 29. Ortonne N. Histopathology of cutaneous drug reactions. Ann Pathol. 2017; 38 (1): 7-19.
 30. Edwards R. Causality assessment in pharmacovigilance: still a challenge. Drug Saf. 2017; 40 (5): 365-37.
 31. Agbabiaka TB, Savovic J, Edzard Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2008; 31 (1): 21-37.
 32. Edwards IR. The WHO World Alliance for Patient Safety: A New Challenge or an Old One Neglected?. Drug Safety 2005; 28 (5): 379-386.