

**Título do projeto de pesquisa:** ESTUDO RETROSPECTIVO DO USO DE IMUNOGLOBULINA HUMANA ENDOVENOSA EM NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA NO HOSPITAL DE DOENÇAS TROPICAIS DR. ANUAR AUAD

**Pesquisadores:**

- Juliana Nobrega Mesquita
- Mirian Lane de Oliveira Rodrigues Castilho

**Unidade da SES-GO:** HDT – GO

**Trabalho de Conclusão e Curso:** ESTUDO RETROSPECTIVO DO USO DE IMUNOGLOBULINA HUMANA ENDOVENOSA EM NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA NO HOSPITAL DE DOENÇAS TROPICAIS DR. ANUAR AUAD

## RESUMO

### INTRODUÇÃO

A necrólise epidérmica tóxica (NET) caracteriza-se por necrose generalizada da pele, com áreas de descolamento epidérmico, levando à exposição da derme, e envolvimento mucoso. A função de barreira da pele fica completamente comprometida, podendo ocorrer infecção e sepse, que leva à insuficiência multiorgânica e é a causa mais comum de morte nesses pacientes<sup>1</sup>. A taxa de mortalidade varia de 30-40%<sup>1,2</sup>.

A NET encontra-se no mesmo espectro clínico que a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). A classificação de SSJ e NET é um continuum da extensão da superfície corporal afetada por epidermólise: a SSJ envolve menos de 10% da área de superfície corporal total; a sobreposição SJS / TEN entre 10% e 30% e a NET envolve mais de 30%<sup>1</sup>.

A incidência estimada de NET e sobreposição de SSJ/NET varia de 0,93 a 1,89 por milhão por ano. São mais comuns em mulheres e na população HIV-positiva, o que pode ser devido à maior ingestão de drogas, à imunodeficiência ou a infecções associadas nestes doentes<sup>1</sup>.

As drogas são a principal causa de NET, sendo as mais associadas: antimicrobianos, sulfonamidas, alopurinol, carbamazepina, fenobarbital, nevirapina, lamotrigina, fenitoína e anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs)<sup>1</sup>.

O prognóstico pode ser avaliado nos estágios iniciais da doença pelo escore de gravidade da doença para NET (SCORTEN - SCORE of Toxic Epidermal Necrosis), baseado em sete fatores clínicos e laboratoriais. A mortalidade aumenta de 3,2% com uma pontuação de 0 a 1 para > 90% com uma pontuação de 5 ou mais. Os fatores prognósticos de risco são: > 40 anos, FC > 120 bpm, malignidade, superfície corporal descolada > 10%, uréia > 10 mmol / L, glicose > 14 mmol / L e bicarbonato <20 mmol / L<sup>1</sup>.

Devido ao seu risco de vida e curso fulminante e progressivo com destacamento de grandes áreas da epiderme em casos graves, os pacientes com NET estão em risco agudo de infecção e devem receber cuidados intensivos<sup>2</sup>.

A imunoglobulina intravenosa (IVIg) foi proposta como um agente terapêutico potencial com base na sua capacidade de bloquear a apoptose de queratinócitos por inibição do receptor Fas (mediador da apoptose de queratinócitos), embora todos os seus mecanismos de ação não sejam claros. Apesar dos estudos para IVIg terem sido contraditórios, as diretrizes europeias atuais sobre a utilização de IVIg em dermatologia sugeriram que a administração precoce de IVIg deve ser considerada em casos confirmados de NET na ausência de uma alternativa terapêutica baseada em evidências, uma vez que os potenciais benefícios da dose elevada de IVIg compensam os riscos da medicação e o curso natural da doença. A IVIg em altas doses pode levar a eventos adversos graves e complicações tromboembólicas. O tratamento com IVIg pode ser administrado em monoterapia, além de suporte e cuidados intensivos. A administração concomitante de corticosteróides ou imunossuppressores é controversa<sup>1,2</sup>.

A dose total recomendada pelas diretrizes europeias atuais é de um ciclo de 3g/kg de peso corporal, fracionando a administração em 3 a 5 dias, particularmente no caso de insuficiência renal, doenças cardiovasculares e diabetes<sup>2</sup>. Outras terapias sistêmicas utilizados na NET incluem corticosteróides, ciclosporina e inibidores anti-TNF (Infliximab, Entanercept). A ausência de ensaios farmacológicos controlados permite afirmar que o tratamento sistêmico continua a ser controverso e o seu uso é uma questão de julgamento clínico. O padrão-ouro permanece o diagnóstico precoce, a remoção da droga suspeita e cuidados de suporte<sup>1</sup>.

A NET é uma doença rara, grave e com alta taxa de mortalidade, cujo tratamento adequado ainda é controverso. Esta pesquisa, desenvolvida para elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso da residência médica em Dermatologia da pesquisadora que o realizou, contribui com a literatura médica ao mostrar a experiência do serviço de dermatologia do HDT com relação ao uso de IVIg em pacientes com NET e discute sobre áreas de incerteza que possam contribuir para a construção de melhores evidências científicas para o manejo da NET.

Os objetivos da presente pesquisa foram: quantificar número de casos de NET internados no Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT) no período de março de 2016 a julho de 2017 em que foi instituída terapêutica com IVIg; verificar variáveis epidemiológicas e clínicas dos pacientes catalogados; relatar à comunidade científica a experiência do serviço de dermatologia do HDT com manejo de pacientes com NET, contribuindo para o enriquecimento da literatura médica. O resultado da pesquisa foi divulgado sob a forma de apresentação oral no IV Seminário de apresentação de Trabalhos de Conclusão de Curso do Hospital de Doenças Tropicais em 08 de fevereiro de 2018.

## **METODOLOGIA DA PESQUISA**

Foi realizado um estudo descritivo com levantamento de dados contidos nos prontuários de pacientes com diagnóstico de NET internados no HDT no período de março de 2016 a julho de 2017 em que foi instituída terapêutica com IVIg.

Os seguintes dados foram avaliados: idade, sexo, comorbidades, droga suspeita, SCORTEN na admissão, tempo de evolução da doença na admissão hospitalar, tempo de evolução da doença até o início da IVIg, outras terapêuticas utilizadas, desfecho do caso (morte ou sobrevivência).

No período estudado, estiveram internados no HDT oito pacientes com diagnóstico de NET, mas foi instituída terapêutica com IgIV em apenas seis casos.

O projeto deste estudo foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do HDT, sob o CAAE 79901617.6.0000.0034, e foi autorizado pelo parecer ético número 2.427.968. Todos os gastos relacionados à pesquisa foram custeados pela pesquisadora.

## RESULTADOS

A média de idade dos pacientes internados com NET foi de 54,4 anos, sendo uma mulher para cada dois homens. Em 66,7% dos casos (quatro pacientes) a droga suspeita incluía um AINE. Em 33,3% dos casos (dois pacientes) a droga suspeita foi um anticonvulsivante.

A média de SCORTEN foi de 3, o que estima uma mortalidade de 35,3%, e a média de tempo de início dos sintomas até a introdução da IgIV foi de 10,7 dias.

A taxa de mortalidade foi de 33,3% dentre os que usaram IgIV e, incluindo todos os casos de NET no período, a mortalidade foi de 50% (4 óbitos em 8 casos). Os dados acima descritos estão relacionados na tabela 1.

Paciente	Idade	Sexo	Comorbidade	Droga suspeita	SCORTEN na admissão	Tempo de evolução até início da IgIV	Desfecho
A	39 anos	F	nenhuma	Tenoxicam	1	12 dias	Recuperação
B	75 anos	F	HAS e DM	Lamotrigina	3	23 dias	Óbito
C	70 anos	M	Tumor cerebral	Carbamazepina / Fenitoína	4	11 dias	Óbito
D	78 anos	M	DPOC	AINE	3	4 dias	Recuperação
E	64 anos	M	HAS, tabagista	Diclofenaco	3	9 dias	Recuperação
F	3 meses	M	nenhuma	Ibuprofeno/ dipirona	4	5 dias	Recuperação

Tabela 1: Variáveis analisadas dos pacientes.

## DISCUSSÃO

Segundo estudos epidemiológicos nos EUA, de 58 a 70% dos pacientes com SSJ/NET eram mulheres, assim como na Europa (62%). Já no presente estudo no HDT/HAA, houve prevalência em homens (75% de todos os oito casos)<sup>4,5,6</sup>.

Outros estudos mostraram uma média de idade dos paciente com SSJ/NET de 43 anos nos EUA, 37,5 anos no Reino Unido e 50 anos na Europa. Considerando apenas os casos de NET nos EUA, a média de idade foi mais alta, 59,6

anos<sup>4,5,6</sup>. Considerando todos os oito casos de NET no HDT/HAA, a média de idade foi de 55,5 anos.

No EuroSCAR-Study (2008), que estudou as drogas suspeitas, considerando casos de SSJ/NET, as mais prevalentes foram: nevirapina, lamotrigina, sulfonamidas (sulfametoxazol-trimetoprim), alopurinol, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e AINEs do tipo -oxicam<sup>6</sup>. No presente estudo, em quatro casos as drogas mais suspeitas foram AINEs, outros dois casos foram anticonvulsivantes, em um foi o alpurinol e em outro não se conseguiu definir se foi uma AINE ou se foi dipirona. Vê-se que as drogas são as mesmas mundialmente, com exceção da dipirona que não é vendida na Europa e EUA. É fundamental que diante da suspeita de NET se faça uma anamnese detalhada em busca da droga causadora.

No presente estudo foi encontrada uma alta mortalidade, que pode estar superestimada, pelo fato do HDT/HAA ser um hospital terciário de referência, recebendo apenas casos referenciados (geralmente mais graves) e já com evolução de muitos dias. Os dois casos de óbito foram em pacientes idosos, com comorbidades e em que a terapêutica com IgIV foi iniciada com mais de 10 dias do início dos sintomas. Preconiza-se o início o mais precoce possível, segundo as diretrizes europeias atuais sobre a utilização de IVIg em dermatologia.

A NET é uma doença com alta mortalidade, ainda sem tratamento efetivo bem estabelecido pelas evidências científicas atuais. Por ser uma condição rara, o número de pacientes com NET é pequeno para permitir grandes estudos, sendo difícil comparar os pacientes devido aos cursos clínicos heterogêneos e à medicação concomitante utilizada (corticosteroides em sua maioria). As lacunas no conhecimento do mecanismo da NET e a ausência de ensaios farmacológicos controlados permitem afirmar que o tratamento com IgIV continua a ser controverso e o seu uso é uma questão de julgamento clínico. A utilização da IgIV tem que ser altamente seletiva devido ao seu alto custo, o que torna mais difícil encontrar grandes séries de casos em que a mesma foi utilizada. O tratamento padrão-ouro permanece sendo o diagnóstico precoce, a remoção da droga suspeita e cuidados de suporte.