

**Título do projeto de pesquisa:** ESTUDO RETROSPECTIVO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS FARMACODERMIAS GRAVES NO HOSPITAL DE DOENÇAS TROPICAIS DR. ANUAR AUAD, ENTRE MARÇO DE 2016 A SETEMBRO DE 2018.

**Pesquisadores:**

- Dillays Raydylayde Silva Siqueira;
- Camilla de Barros Borges

**Unidade da SES-GO:** HDT

**Resumo Expandido:** ESTUDO RETROSPECTIVO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS FARMACODERMIAS GRAVES NO HOSPITAL DE DOENÇAS TROPICAIS DR. ANUAR AUAD, ENTRE MARÇO DE 2016 A SETEMBRO DE 2018.

**RESUMO**

**Introdução**

Reações adversas cutâneas graves a medicamentos (SCARs) estão associadas à morbidade, mortalidade, custos com assistência médica e desafios no desenvolvimento de medicamentos. SCARs cobrem um amplo espectro de entidades consistindo principalmente de síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), reação cutânea a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática aguda (PEGA), devido extensão e gravidade das lesões associadas à alta probabilidade de acometimento sistêmico<sup>1</sup>.

Apesar de sua baixa incidência anual, as SCARs, especialmente a síndrome de Stevens-Johnson, a necrólise epidérmica tóxica e a síndrome de DRESS, podem ser fatais e responsáveis por sequelas graves e potencialmente crônicas. A incidência de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica é estimada em dois por 1 milhão de pessoas, enquanto a incidência de síndrome de DRESS em novos usuários de drogas antiepilépticas (por exemplo, carbamazepina ou fenitoína) é estimada em 1/1000 a 1/10.000. Embora sejam raras, os médicos precisam ser capazes de reconhecer os SCARs para permitir a retirada precoce das drogas e o manejo adequado. A taxa de mortalidade da NET varia de 25% a 25%, enquanto a taxa de mortalidade da DRESS é de 3-20%<sup>2</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. As drogas são as principais causas de NET e SSJ, sendo as mais associadas: carbamazepina, sulfonamidas, alopurinol, fenobarbital, fenitoína, nevirapina, lamotrigina, fenitoína e anti-inflamatórios não-esteróides<sup>2</sup>.

### **Objetivos**

Analisar os aspectos epidemiológicos dos pacientes internados com farmacodermias graves (NET, SSJ, DRESS, PEGA) no Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT) no período de março de 2016 a setembro de 2018.

Descrever as seguintes variáveis: tipo de farmacodermia, principais drogas associadas, sexo, idade, raça e desfecho.

Relatar à comunidade científica o perfil das farmacodermias do Serviço de Dermatologia do HDT-AA, contribuindo para o enriquecimento da literatura médica, prevenção e diagnóstico precoce dessas afecções. O resultado da pesquisa deverá ser divulgado sob a forma de pôster ou apresentação oral em congresso médico da área especializada e/ou publicado em revista científica.

### **Metodologia**

Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo com levantamento de dados contidos nos prontuários de pacientes com diagnóstico de farmacodermias graves internados no HDT-AA no período de março de 2016 a setembro de 2018.

As admissões no serviço de dermatologia do HDT-AA foram anotadas em um banco de dados, contendo nome completo do paciente, prontuário, data de admissão e diagnóstico. Foi realizada uma revisão de todas as admissões no período em questão, e selecionado os pacientes com diagnóstico de NET, SSJ, DRESS e PEGA, os quais tiveram seus prontuários revisados para o levantamento dos dados.

Os seguintes dados foram tabulados: tipo de farmacodermia, idade, sexo, raça, droga suspeita e desfecho do caso (óbito ou cura).

Foi criado um banco de dados no programa excel em notebook pessoal da pesquisadora, com estabelecimento de um código para cada paciente que só a mesma terá acesso, estando assegurada a confidencialidade dos dados dos pacientes e a não identificação dos mesmos.

O número de pacientes internados no referido período em estudo foi obtido junto ao Núcleo de Regulação Interna do HDT-AA.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HDT-AA.

## **Resultados**

Como já citado, o presente trabalho visou realizar um estudo longitudinal retrospectivo dos aspectos epidemiológicos de pacientes internados no Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT-AA), no período de março de 2016 à Setembro de 2018, devido à farmacodermias graves, através do acompanhamento desses durante a internação para confirmação, ou não, do diagnóstico a ser analisado.

Ao todo, 50 pacientes foram analisados, entretanto, durante a pesquisa, 18 pacientes internados não obtiveram a confirmação do diagnóstico de farmacodermia grave, sendo a maioria confirmados como rash cutâneo, e os demais como fotossensibilidade por fármaco, eritema multiforme major e vasculite, por isso, foram excluídos da amostra de análise do presente trabalho.

Os 32 pacientes analisados neste estudo tiveram o diagnóstico confirmado através de critérios clínicos e/ou anatomopatológicos dentre seguintes afecções: Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), Reação Cutânea a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA). Considerando que a SSJ e NET fazem parte de um mesmo espectro clínico, agrupamos os dados dessas duas farmacodermias para análise epidemiológica.

No que diz respeito à distribuição dos diagnósticos das farmacodermias graves entre os pacientes deste estudo, observamos que a DRESS foi responsável por 40% dos casos, NET e SSJ por 53,1%, sendo 28,8% dos casos por NET e 25% por SSJ já PEGA representou 6,2% dos casos.

O número de pacientes internados no HDT entre março de 2016 a setembro de 2018 foi de 778, sendo assim, a prevalência de farmacodermias neste período no HDT foi de 6,42%, e a prevalência de farmacodermias graves 4,11%. Analisando a prevalência de cada farmacodermia grave no HDT durante o período em estudo, obtivemos os seguintes resultados: DRESS com 1,67%, NET 1,15%, SSJ 1,02% e PEGA 0,25%.

No que diz respeito à prevalência das farmacodermias graves entre os pacientes analisados neste estudo, observamos que a DRESS foi a mais prevalente, com 40% dos casos, seguido pela NET com 28,8% e SSJ com 24,3% (ambas totalizando 53,1% dos casos). PEGA representou 6,2% dos casos.

Das drogas suspeitas por causar DRESS, a carbamazepina foi a principal, totalizando 53,8% dos casos, seguido pela dapsona, com 23,2%, e outras drogas como a sulfasalazina, dipirona e alopurinol, responsáveis por 23%. Em relação ao sexo, 61,5% dos pacientes eram masculinos e 38,5% eram femininos.

A idade média dos pacientes com DRESS foi de 41.69 anos. Todos os pacientes se intitularam da raça parda. A porcentagem de óbitos por DRESS neste estudo foi de 7,6%, ocorrendo um óbito por hepatite fulminante devido síndrome da dapsona, cujo

paciente de 32 anos tinha iniciado há um mês poliquimioterapia para hanseníase.

SSJ e NET foram responsáveis por 53,12 % dos casos de farmacodermias graves, destes houve uma predominância dos casos de NET, com 52,9% em relação a SSJ com 47,1%. Os anticonvulsivantes foi a classe medicamentosa mais associada a causa de NET e SSJ, totalizando 41,1% dos casos, destes, 85,7% foi devido a carbamazepina e 14,3% por lamotrigina. Seguido pela classe dos AINEs, responsáveis por 29,6% casos (predominando tenoxicam e diclofenaco com 40% cada, e 20% pelo ibuprofeno). Dipirona foi associada a 11,7%. Outras drogas como Alopurinol, Penicilina e Sulfadiazina foram responsáveis por 17,6%. Em relação ao sexo, 64,7% dos pacientes eram masculinos e 32,3% femininos.

No que diz respeito à raça, 88,2% dos pacientes se intitularam pardos e 5,8 % brancos, e 5,8% negros. Em relação aos óbitos por SSJ e NET, todos ocorreram pela NET 29,4%, sendo a maioria em pacientes idosos com comorbidades (diabetes mellitus, hipertensão, insuficiência renal crônica), e as principais complicações relacionadas ao óbito foram Sepses de foco pulmonar, sepses de foco cutâneo e insuficiência renal aguda. A Idade média dos pacientes com SSJ e NET foi de 47,2 anos.

PEGA representou 6,2% dos casos de farmacodermias graves, sendo um causado por nimesulida e outro por carbamazepina. Um paciente era masculino e outro feminino, com 15 e 30 anos respectivamente. Todos pardos e não ocorreu óbito por PEGA.

Em relação ao desfecho das farmacodermias graves neste trabalho, 18,65% evoluíram com óbito, e os demais pacientes evoluíram com cura.

Do total de óbitos encontrados neste estudo, a NET foi responsável por 83,3% e DRESS por 16,7%. A principal droga suspeita de causar farmacodermias graves foi a Carbamazepina (40%), seguida da dapsona 8,6%.

### **Discussão**

Em relação à proporção de farmacodermias graves, artigos mostram que a DRESS é a mais prevalente (1/1000 a 1/10.000), seguido de SSJ e NET (1,2-6 casos/milhão de habitantes e 0,4-1,2 casos/milhão de habitantes respectivamente), sendo a PEGA a de menor prevalência (0,35-0,5/milhão de habitantes).<sup>4</sup> No presente estudo observamos o mesmo padrão de distribuição, sendo a DRESS responsável por 40% dos casos, NET por 28,8% dos casos, SSJ por 24,3%, e a PEGA com 6,2%). Observamos que no nosso serviço a prevalência de farmacodermias graves (DRESS com 1,67%, NET 1,15%, SSJ 1,02% e PEGA 0,25%), foi maior que a descrita na literatura, uma justificativa desse resultado seria o fato de o HDT ser um hospital de referência em doenças dermatológicas graves, concentrando assim maior número destes casos.

No que diz respeito a DRESS, a literatura descreve que os anticonvulsivantes aromáticos são a classe medicamentosa mais comum de causar DRESS, destes, a Carbamazepina é a principal droga, seguida pela fenitoína, outras drogas frequentemente associada à DRESS são a nevirapina, dapsona e alopurinol.<sup>5,6</sup> No nosso estudo verificamos conformidade com a literatura, visto que a carbamazepina foi a principal causa de DRESS (53,8%). A idade média dos pacientes com DRESS varia entre os estudos (33 a 49 anos).<sup>7</sup> em conformidade a idade média dos nossos pacientes com DRESS foi de 41,69 anos. Artigos descrevem que a maioria dos pacientes são do sexo feminino (56% até 71,2%)<sup>6</sup>, em contraposição nosso estudo houve predominância do sexo masculino (61,5%). A taxa de mortalidade descrita na literatura varia de 3 a 20%.<sup>5,6</sup> A porcentagem de óbito encontrada no presente estudo foi de 7,6%. Os artigos descrevem que a DRESS é mais frequente na raça negra e que nestes pacientes os casos são mais graves.<sup>7</sup> Nossa amostra foi composta em 100% de pardos, entretanto, essa raça foi auto declarada pelos pacientes, podendo gerar um viés.

Artigos descrevem uma prevalência de até duas vezes maior da SSJ em relação a NET<sup>8</sup>, observamos, no entanto, uma discordância com a literatura, visto que o número de casos de NET predominou na nossa amostra (52,4%), talvez isso se deva ao fato do nosso hospital ser referência em doenças dermatológicas graves, tendenciado desta forma a mais casos de NET.

Os estudos mostram que as sulfonamidas (especialmente sulfametoxazol) e os anticonvulsivantes aromáticos (principalmente fenitoína, carbamazepina e lamotrigina), são as principais classes de drogas que causam NET e SSJ, seguidas pela classe dos AINE's (especialmente os derivados oxicans), citando também o alopurinol e antibióticos<sup>9</sup>. Em conformidade com a literatura, na nossa amostra foi visto que os anticonvulsivantes foi a classe medicamentosa predominante, sendo a carbamazepina a principal droga causadora (35,2% dos casos), seguida pela classe dos AINEs (29,6%), onde o Tenoxicam prevaleceu e em terceiro lugar pela dipirona (11,7%).

A maioria dos estudos relacionados à farmacodermia é realizada em outros países onde a dipirona não é amplamente comercializada como ocorre no Brasil, sendo provavelmente um dos motivos de a mesma não ser uma droga frequente de causar NET e SSJ como observamos na nossa amostra. Em relação ao sexo, a literatura descreve predominância de NET e SSJ entre o sexo feminino (58,7% nos EUA e 62% na Europa).<sup>10,11</sup> Em contraposição o sexo mais frequente foi o masculino (64,7%) e a média de idade descrita na literatura é de 43 anos, variando entre 37,5 a 59,6 anos<sup>10,11</sup>, o que entra em conformidade com o nosso estudo, cuja média de idade encontrada foi de 47,2 anos. Em relação à raça, os artigos descrevem um predomínio de brancos<sup>2,11</sup>, na nossa amostra 88,2% dos pacientes com SSJ e NET se intitularam pardos. Segundo a literatura a mortalidade da SSJ varia entre 1% a 5% e da NET entre 25% a 35%<sup>2,10</sup>. Em

conformidade, evidenciamos óbito em 29,4% dos nossos pacientes com SSJ e NET, sendo todos os óbitos na fase aguda da NET.

Em relação a PEGA a literatura relacionada a sua epidemiologia é escassa, estudos relatam ser a mais rara e de menor mortalidade entre as farmacodermias graves<sup>4</sup>, o que condiz com o que observamos no nosso trabalho, uma vez que representou 6,2% dos casos de farmacodermias graves e não levou pacientes a óbito.

### **Conclusão**

Como visto ao longo do trabalho, a carbamazepina foi a principal droga causadora das farmacodermias graves, seguida pela dapsona e dipirona. A farmacovigilância é de suma importância na prevenção destes casos, sendo a ampla comercialização de dipirona no Brasil e a auto-medicação, prática comum entre os brasileiros, fatores que contribuí para o aumento destas farmacodermias.

Estudos recentes no continente asiático têm mostrado a relação de drogas causadoras de SCARS com a detecção de HLA's (Antígenos Leucocitários Humanos) específicos em pacientes com maior predisposição a desenvolver estas afecções. No Taiwan, tem sido realizado o Screening de biomarcadores HLA para dapsona (HLA-B 13:01); para Carbamazepina (HLA-B 15:02) e para Alupironol (HLA-B 58:01), e estudos demonstram diminuição significativa dos eventos adversos a estas drogas.<sup>12</sup>

Considerando o número elevado de óbitos por farmacodermias graves no nosso serviço (18,75%) e a elevada associação com uso da carbamazepina e dapsona, seria importante a implantação do screening de biomarcadores HLA-B 15:02 e HLA-B 13:01 em pacientes com indicação do uso destas drogas, respectivamente.

Observamos neste estudo a predominância dos casos no sexo masculino, fato que necessita investigação, uma vez que estudos demonstram maior prevalência das farmacodermias graves nas mulheres, muitas vezes justificado pelo fato das mesmas procurarem mais os Serviços de Saúde e ingerirem mais medicamentos, principalmente psicotrópicos.

Neste trabalho a raça prevalente foi a parda (93,8%), contradizendo com os dados encontrados na literatura, talvez seja pelo fato de que na coleta deste dado o paciente declarou sua própria raça, não se assumindo propriamente como branco ou negro.

Observamos que apesar da DRESS ter sido a farmacodermia grave mais frequente em nosso serviço, a NET foi responsável por 83,3% dos óbitos, e que a maioria dos pacientes que foram a óbito eram idosos com comorbidades, muito provavelmente este fato ocorreu devido a polifarmácia, prática comum nesta população.

Concluimos que esse estudo pode trazer benefícios para a prática clínica, uma vez que conhecendo as características dos pacientes mais susceptíveis a desenvolverem

farmacodermias graves e os principais medicamentos causadores dessas condições, um diagnóstico mais rápido pode ser fechado e tratado da melhor forma possível, incentivando também estudos relacionados a prevenção como o screening de biomarcadores HLA em pacientes com indicação do uso dessas medicações. Além disso a prescrição médica deve ser cada vez mais criteriosa na indicação destas drogas mais suscetíveis à reações adversas graves.