

Reações Adversas Cutâneas Graves (SCAR) relacionadas com medicamentos – uma referência* para profissionais de saúde



As reações adversas cutâneas severas ou graves (*severe cutaneous adverse reactions* – **SCAR**) relacionadas com medicamentos incluem a **síndrome de Stevens-Johnson (SJS)**, a **necrólise epidérmica tóxica (NET)**, a **síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (Drug-reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS)** e, devido à extensa erupção e possibilidade de sintomas sistémicos, também a **pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)**.

A **incidência** destas reações adversas é baixa, estimando-se para a SJS e NET em dois casos por cada milhão de pessoas, e para DRESS em 1 por 1000 a 10.000 novos utilizadores de antiepiléticos. Embora raras, estas reações podem ter um desfecho fatal ou originar sequelas crónicas graves, pelo que o **diagnóstico precoce é essencial**, tendo em vista a suspensão imediata do medicamento e a instituição de tratamento adequado.

As SCAR são consideradas **reações de hipersensibilidade não imediata**. A sua heterogeneidade pode ser explicada pela ativação de diferentes células efetoras ou reguladoras que segregam citocinas específicas. Apresentam-se no **quadro adaptado** seguinte as principais características clínicas e histológicas destas entidades.

	Intervalo entre início da exposição ao medicamento e início da reação	Sinais e sintomas gerais	Características cutâneas	Aspetos laboratoriais	Principais órgãos envolvidos	Características histológicas
SJS e NET	4-28 dias	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, síndrome gripal, sintomas do trato respiratório	Bolhas, exfoliação cutânea extensa (SJS $< 10\%$, NET $\geq 30\%$, SJS-NET 10-30%), eritema confluyente, lesões em alvo atípicas, púrpura, sinal de Nikolsky (descolamento da pele por deslizamento digital com pressão)	Linfopenia, neutropenia transitória, compromisso renal	Ouvidos, nariz e garganta, pulmão, trato intestinal, fígado, rim	Necrose em toda a espessura da epiderme, necrose focal dos anexos cutâneos e de queratinócitos, moderado infiltrado dérmico com células mononucleares, teste de imunofluorescência direta negativo
DRESS	2-6 semanas	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, síndrome gripal	Exantema maculopapular, eritrodermia, edema de extremidades ou facial, púrpura, envolvimento de mucosas focal e monopolar	Eosinofilia > 700 células/ μL , linfócitos atípicos, transaminases elevadas, função renal comprometida, reativação de herpesvírus (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV), reativação de parvovírus B19	Fígado, rim, pulmão, músculo, coração, pâncreas, medula, gânglios linfáticos (em 2 ou mais locais)	Infiltrado liquenoide ou padrão eczematoso, necrose focal de queratinócitos, infiltrado mononuclear, infiltrados focais de eosinófilos e neutrófilos, vasculite moderada
PEGA	1-11 dias	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Eritema intertriginoso, edema, pústulas estéreis não foliculares disseminadas, descamação punctiforme pós-pustular, sinal de Nikolsky, raro envolvimento da mucosa oral	Hiperleucocitose, neutrófilos ≥ 7000 células/ μL , eosinofilia moderada	Raro: fígado, pulmão	Pústulas subcorneais ou intraepidérmicas, com ou sem edema papilar, necrose focal de queratinócitos, por vezes neutrofilia com eosinofilia, vasculite moderada

Continua ►

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Elsa de Fátima Costa, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Fernanda Marques, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Miguel Antunes, Sílvia Duarte, Vanda Araújo

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed

LinkedIn

Twitter

Facebook

Para novidades e publicações,
bastam trinta segundos do seu tempo:
registre-se aqui!

Reações Adversas Cutâneas Graves (SCAR) relacionadas com medicamentos

– uma referência* para profissionais de saúde



► Continuação

A **SSJ** e a **NET** são consideradas variantes de **um mesmo espectro**. As manifestações dermatológicas típicas são frequentemente precedidas por manifestações gerais. Duas ou mais mucosas estão envolvidas em 80% dos casos, muitas vezes precedendo também as lesões cutâneas. A confirmação histológica de necrose em toda a espessura da epiderme e um teste de imunofluorescência direta negativo são essenciais, embora não exista um teste ou algoritmo específico para o diagnóstico. De notar **que em cerca de 30% dos casos não é identificado um medicamento responsável e em 15% a causalidade do medicamento é considerada pouco provável**.

A **DRESS** apresenta dificuldades no diagnóstico face à complexa evolução natural desta síndrome de apresentação clínica heterogênea, envolvendo sintomas viscerais com ou sem envolvimento dermatológico. A **fase prodrômica** pode preceder a erupção cutânea em 2 semanas, com febre, linfadenopatia, síndrome gripal, dor/sensação de queimadura, ou prurido. A DRESS pode originar a reativação de um ou múltiplos membros da família do herpesvírus humano. Estão também descritas recaídas de longa duração.

Em caso de confirmação de SJS, NET ou DRESS, é recomendado que o seu tratamento/acompanhamento seja realizado por unidades especializadas. Um **diagnóstico de SJS ou NET nos primeiros 7 dias** após o seu início está associado a uma maior sobrevivência comparativamente a um diagnóstico mais demorado.

A **PEGA** é considerada a menos grave das quatro, sendo habitualmente **transitória e benigna**. Os primeiros locais afetados são as zonas intertriginosas (axila e virilha), o tronco e as extremidades superiores.

Perante uma SCAR, a **avaliação da causalidade** de um medicamento deve ter em atenção vários fatores, como as manifestações clínicas específicas do caso e o medicamento em questão, bem como o intervalo de tempo entre o início da administração daquele e o início dos sintomas. O intervalo entre exposição e o início da SCAR é geralmente curto para a PEGA, intermédio para SJS e TEN, e longo para DRESS. **Um medicamento suspenso antes do início da SCAR pode ainda ser considerado suspeito se o seu tempo de semivida for longo**.

Não obstante a utilização de outros algoritmos de causalidade, **o algoritmo específico ALDEN (ALgorithm for Drug causality in Epidermal Necrolysis)** foi validado para melhorar a avaliação individual da causalidade de certos medicamentos em casos de SJS e NET. Este algoritmo utiliza informação sobre o tempo desde a administração do medicamento, a farmacocinética, a suspensão ou reintrodução do medicamento, bem como a notoriedade do mesmo (medicamentos de elevado risco conhecido – ver quadro seguinte).

Fármacos mais frequentemente associados a:

SJS/NET	DRESS	PEGA
Creamer D et al. Br J Dermatol. 2016;174:1194–227	Cacoub P et al. Am J Med. 2011;124:588-97	Sidoroff A et al. Br. J.Dermatol. 2007;157:989–96.
Alopurinol Anti-inflamatórios não esteroides Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Lamotrigina Nevirapina Oxicam Sulfametoxazol e outras sulfamidas Sulfassalazina	Abacavir Alopurinol Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Lamotrigina Nevirapina Sulfassalazina	Diltiazem Hidroxicloroquina Penicilinas Quinolonas Sulfamidas Terbinafina

A importância de um diagnóstico precoce e de tratamento especializado, para evitar ou limitar sequelas de longo prazo ou desfechos fatais de SCAR, torna essencial que os médicos e outros profissionais de saúde se mantenham atualizados neste campo, bem como que permaneçam atentos para o surgimento de potenciais relações causais entre estas reações e medicamentos de envolvimento menos expectável.

Ana Severiano

* **Duong TA et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. Lancet 2017; 390: 1996–2011**

Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
Abacavir Abacavir + Lamivudina Abacavir Mylan Abacavir + Lamivudina Mylan	Médicos: com experiência no tratamento do HIV, diretores de serviço de infeciologia e medicina interna dos hospitais. Farmacêuticos: diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares.	Reações de hipersensibilidade (RHS) associadas à utilização de abacavir e abacavir + lamivudina 30/10/2018
Adalimumab Amgevita	Médicos: diretores dos serviços hospitalares de reumatologia, dermatologia e gastroenterologia. Doentes	Guia sobre os principais riscos de segurança Cartão Alerta do doente Cartão Alerta do doente pediátrico 12/10/2018

Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
Adrenalina Epipen	Médicos: pneumologia, pediatria e alergologia. Doentes e/ou cuidadores	Lista de verificação para prescretores Brochura educacional Vídeo educacional 26/10/2018
Alemtuzumab Lemtrada	Médicos: neurologia. Doentes	Guia (riscos de segurança e monitorização) Lista de verificação para o prescriptor Guia do Doente Cartão de alerta 02/10/2018
Atezolizumab Tecentriq	Médicos: pneumologistas com experiência no tratamento do cancro do pulmão; urologistas com experiência no tratamento do cancro da bexiga; oncologistas com experiência no tratamento do cancro do pulmão e/ou da bexiga Doentes	Guia de segurança Cartão de alerta 12/10/2018
Fentanilo PecFent	Médicos: : oncologistas, especialistas em dor, especialistas em cuidados paliativos. Farmacêuticos: de farmácias comunitárias e hospitalares. Doente e Prestador de Cuidados de Saúde	Guia (minimização de riscos) Guia do Doente e do Prestador de Cuidados de Saúde 11/10/2018
Fumarato de dimetilo Skilarence	Médicos: dermatologistas	Guia sobre risco de infeções graves 12/10/2018
Hidroxicarbamida Siklos	Médicos: hematologia, oncologia, endocrinologia e pediatria. Doentes	Guia de tratamento – na anemia falciforme Guia para o doente – na anemia falciforme 31/10/2018
Metilfenidato Metilfenidato Farmoz Metilfenidato Sandoz	Médicos: pediatria, neuropsiquiatria e psiquiatria.	Guia de prescrição Lista de verificação antes da prescrição Lista de verificação para monitorização de terapêutica em curso Tabela para monitorização de terapêutica em curso 15/10/2018
Ocriplasma Jetrea	Doentes	Guia de tratamento – pdf Guia de tratamento – áudio CD 31/10/2018
Rituximab Rixathon	Médicos: reumatologia e medicina interna. Médicos: hematologia e oncologia. Enfermeiros: hospitalares. Farmacêuticos: hospitalares. Doentes	Material educacional relativo a indicações não-oncológicas Cartão de alerta para a Leucemia linfocítica crónica (LLC) e Linfoma não-Hodgkin (LNH) Material educacional relativo a indicações não-oncológicas 30/10/2018
Sulfato de magnésio + Sulfato de potássio + Sulfato de sódio Eziclen	Médicos: gastroenterologia. Doentes	Folheto sobre importância de hidratação adequada Formulário de instruções e registo 03/10/2018

Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na ficha do medicamento no **Infomed**

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina e prulifloxacina Medicamentos contendo fluoroquinolonas para vias de administração sistémica e inalatória	Médicos: medicina geral e familiar, otorrinolaringologia, pneumologia, urologia, nefrologia, infecologia, medicina interna, cardiologia, radiologia e medicina intensiva.	Risco de aneurisma e de dissecação da aorta 09/10/2018
Dexametasona Ozurdex	Médicos: oftalmologistas com especialização em retina, em clínicas e hospitais públicos e privados.	Deteção de uma partícula de silicone no implante durante uma inspeção Lista de lotes comercializados em que a presença da partícula foi confirmada e sujeitos a recolha imediata (anexo da comunicação) 24/10/2018
Hidroclorotiazida (isolada ou em associação) Medicamentos contendo hidroclorotiazida	Médicos: medicina geral e familiar, medicina interna, cardiologia, nefrologia, geriatria e dermatologia. Farmacêuticos: farmácias comunitárias e hospitalares.	Risco de cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular ou basalioma, carcinoma espinocelular ou pavimentocelular) 12/10/2018
Ocriplasmina Jetrea	Médicos: oftalmologia. Enfermeiros: dos serviços de oftalmologia. Farmacêuticos: hospitalares.	Solução injetável 0,375 mg/0,3 ml sem necessidade de diluição antes da injeção 18/10/2018
Rivaroxabano Xarelto	Médicos: cardiologistas de intervenção em hospitais públicos e privados que realizem procedimentos TAVI; Associação Portuguesa de Intervenção Cardiovascular (APIC).	Aumento da mortalidade por todas as causas, eventos tromboembólicos e hemorrágicos, em doentes submetidos a implantação de válvula aórtica transcaterter em ensaio clínico interrompido prematuramente 03/10/2018
Sildenafil Revatio Viagra	Médicos: ginecologia e obstetrícia.	Sildenafil não deve ser utilizado para o tratamento da restrição do crescimento intrauterino 11/10/2018
Ulipristal EllaOne	Médicos: ginecologia e obstetrícia, medicina geral e familiar. Farmacêuticos: comunitários.	Registo de Gravidez 15/10/2018

Compilado por Fernanda Marques e Magda Pedro



Portal **RAM**

Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Notifique reações adversas [aqui](#).
Esclareça dúvidas sobre utilização do Portal [aqui](#).