

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XXI

CAPÍTULO 32

FARMACODERMIAS GRAVES (SCARS): RECONHECIMENTO, FISIOPATOLOGIA E MANEJO CLÍNICO

ELIS FELDSTEIN BOTELHO¹
FELIPE AUGUSTO RUIZ SOARES¹
ISABELA SCHULTZ RAMOS DE ANDRADE¹
LETÍCIA PERES DE SOUZA¹
MARIA CLARA PAGANELLI OLIVEIRA¹
VITOR D'AVILA REIS OMETTO STOLF¹
JULIANA ALVARENGA JORDÃO²
LIVIA MATIDA GONTIJO LEAL³

¹Discente – Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

²Discente – Residência em Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

³Docente – Departamento de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: *Farmacodermias Graves; SCARs; Hipersensibilidade Medicamentosa.*

DOI

10.59290/0062218954

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As reações cutâneas adversas a medicamentos (RCAM), classicamente denominadas farmacodermias ou toxidermias, englobam um espectro heterogêneo de dermatoses induzidas por agentes farmacológicos. Embora representem a manifestação mais prevalente das reações adversas a medicamentos e a maioria dos casos exiba um curso clínico benigno e autolimitado, um subgrupo específico cursa com morbidade expressiva, hospitalização prolongada e elevada letalidade (CHEN *et al.*, 2022).

Neste contexto, destacam-se as *Severe Cutaneous Adverse Reactions* (SCARs), um grupo de síndromes caracterizadas por extensa lesão cutânea, intensa ativação imunológica e frequente comprometimento sistêmico de órgãos internos. As principais entidades clínicas que compõem este espectro são a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), a Síndrome da Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) e a Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP - *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*).

A compreensão fisiopatológica das farmacodermias abrange mecanismos imunológicos e não imunológicos. Entre as reações imunomediadas, as de hipersensibilidade do tipo IV (segundo a classificação de Gell e Coombs) são as principais responsáveis pelas apresentações cutâneas graves. O eixo central destas reações reside na ativação de linfócitos T específicos, induzida pela interação complexa entre o fármaco (ou seus metabólitos) e proteínas do hospedeiro, culminando em uma resposta inflamatória exacerbada e consequente dano tecidual.

Avanços recentes na imunopatogênese elucidaram o papel de múltiplos mediadores citotóxicos, como granulizina, perforina, granzima,

mas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ). Ademais, a farmacogenômica tem revelado associações robustas entre alelos específicos do sistema do antígeno leucocitário humano (HLA) e a suscetibilidade individual a determinadas SCARs (VERMA *et al.*, 2021).

EPIDEMIOLOGIA

As farmacodermias graves são condições raras, porém de extrema relevância clínica devido à sua potencial fatalidade. Estima-se que 2% a 3% dos pacientes hospitalizados desenvolvam manifestações cutâneas relacionadas ao uso de fármacos, com risco exacerbado em indivíduos submetidos à polifarmácia.

A incidência combinada de SSJ e NET varia entre 1 e 7 casos por milhão de habitantes ao ano, dependendo da população estudada. A letalidade é significativa, variando de aproximadamente 5% a 10% nos casos de SSJ, até mais de 30% na NET, podendo ultrapassar 50% em pacientes com acometimento cutâneo extenso e comorbidades associadas. A síndrome DRESS apresenta incidência estimada entre 1:1.000 e 1:10.000 exposições medicamentosas, enquanto a AGEP possui incidência de 1 a 5 casos por milhão de habitantes ao ano.

A distribuição etária demonstra predomínio em adultos e idosos. Condições subjacentes, como infecções virais concomitantes (ex: HIV), imunodeficiências, doenças autoimunes e insuficiência renal, aumentam substancialmente o risco.

Os fatores genéticos desempenham papel crucial na suscetibilidade. Diversos alelos do complexo principal de histocompatibilidade (HLA) foram fortemente associados a SCARs específicas, consolidando a farmacogenômica como ferramenta preventiva. A **Tabela 32.1** resume as principais associações genéticas e os fármacos implicados.

Tabela 32.1 Principais associações farmacogenômicas nas reações cutâneas adversas graves

Fármaco implicado	Alelo HLA associado	População de risco principal	Síndrome Clínica principal
Carbamazepina	HLA-B*15:02	Asiáticos	SSJ/NET
Carbamazepina	HLA-A*31:01	Europeus/asiáticos	DRESS/SSJ/NET
Alopurinol	HLA-B*58:01	Asiáticos/diversos	SSJ/NET/DRESS
Dapsona	HLA-B*13:01	Asiáticos	DRESS
Abacavir	HLA-B*57:01	Caucasoides/diversos	Síndrome de hipersensibilidade

QUADRO CLÍNICO E FISIOPATOLOGIA

As SCARs, embora compartilhem a associação temporal com a exposição medicamentosa, apresentam diferenças cruciais quanto ao período de latência, padrão morfológico das lesões, órgãos acometidos e prognóstico. Em geral, são precedidas por sintomas prodrômicos inespecíficos (febre, mal-estar, fadiga, mialgias) (**Figura 32.1**).

Figura 32.1 Apresentação clínica da SSJ/NET, evidenciando o descolamento epidérmico e a perda da barreira cutânea



Fonte: Imagem elaborada pelos autores com auxílio da Manus AI (Inteligência Artificial Generativa).

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)

A SSJ e a NET representam um continuum fisiopatológico da mesma doença, diferenciadas primariamente pela extensão do descolamento epidérmico. A fisiopatologia é marcada por uma resposta citotóxica fulminante media-

da por linfócitos T CD8+ e células natural killer (NK). A liberação de mediadores como granulizina (considerada o principal efetor), perforina, granzimas, TNF- α e ligante Fas promove apoptose maciça dos queratinócitos, resultando em necrose epidérmica extensa (TAN *et al.*, 2024).

O período de latência varia tipicamente entre 1 e 4 semanas após a introdução do fármaco. O quadro inicia com pródromos febris e evolui para máculas eritematosas ou purpúricas, frequentemente com aspecto de lesões em alvo atípico. A dor cutânea é um sintoma proeminente e precoce. Com a progressão, ocorre formação de bolhas flácidas e descolamento epidérmico (Sinal de Nikolsky positivo).

O acometimento mucoso é quase universal (>90% dos casos) e severo, afetando mucosas oral (erosões dolorosas, crostas hemorrágicas), ocular (conjuntivite purulenta, ulceração corneana, com alto risco de sequelas como simbléfaro e cegueira) e anogenital. A classificação baseia-se na superfície corporal total (SCT) acometida pelo descolamento:

SSJ: <10% da SCT.

Sobreposição SSJ/NET: 10% a 30% da SCT.

NET: >30% da SCT.

A perda da barreira cutânea induz complicações sistêmicas severas análogas às de grandes queimados: distúrbios hidroeletrólíticos, hipovolemia, sepse e falência de múltiplos órgãos.

Síndrome DRESS

A síndrome DRESS é uma reação sistêmica grave caracterizada pela tríade: exantema cutâneo, alterações hematológicas e envolvimento visceral. O período de latência é caracteristicamente prolongado, variando de 2 a 8 semanas (KARAKUZU *et al.*, 2022).

A patogênese é multifatorial, envolvendo suscetibilidade genética, defeitos na detoxificação de metabólitos reativos e reativação viral sequencial (especialmente herpesvírus humanos: HHV-6, HHV-7, EBV e CMV). A intensa ativação de células T induz a produção de citocinas (notadamente IL-5), promovendo expansão e ativação eosinofílica sistêmica (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

Clinicamente, manifesta-se com febre alta ($>38,5^{\circ}\text{C}$) e exantema maculopapular difuso que pode evoluir para eritrodermia. O edema facial, especialmente periorbitário, é um sinal clássico e importante pista diagnóstica. Linfadenopatia generalizada é frequente.

As alterações laboratoriais incluem eosinofilia proeminente, linfocitose atípica e, ocasionalmente, trombocitopenia. O envolvimento visceral dita o prognóstico, sendo o fígado o órgão mais afetado (hepatite anictérica ou icterica, podendo cursar com insuficiência hepática fulminante). Rins (nefrite intersticial), pulmões (pneumonite) e coração (miocardite eosinofílica) também podem ser acometidos (**Figura 32.2**).

Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP)

A AGEP é caracterizada pelo surgimento abrupto de numerosas pústulas estéreis, não foliculares, sobre uma base eritematosa. O período de latência é tipicamente muito curto, frequentemente inferior a 48 horas (especialmente para antibióticos).

Figura 32.2 Apresentação clínica da SSJ/NET, evidenciando o descolamento epidérmico e a perda da barreira cutânea



Fonte: Imagem elaborada pelos autores com auxílio da Manus AI (Inteligência Artificial Generativa).

A fisiopatologia envolve uma reação de hipersensibilidade tipo IVd, com ativação de células T específicas que secretam grandes quantidades de CXCL8 (IL-8), IL-17 e GM-CSF, promovendo recrutamento maciço de neutrófilos para a epiderme e formação de pústulas subcórneas.

As lesões iniciam classicamente em áreas intertriginosas (axilas, virilhas) e disseminam-se rapidamente. A febre alta e a neutrofilia periférica acentuada são achados constantes. O acometimento sistêmico é raro e transitório. O curso clínico é geralmente autolimitado, com resolução rápida e descamação pós-pustulosa após a retirada do fármaco (**Figura 32.3**) (KARDOS, *et al.*, 2023).

DIAGNÓSTICO E HISTOPATOLOGIA

O diagnóstico das SCARs é eminentemente clínico, fundamentado na correlação temporal (cronologia) e no reconhecimento do fenótipo clínico. Ferramentas como o escore RegiSCAR auxiliam na padronização diagnóstica da DRESS e AGEP, enquanto o SCORTEN avalia o prognóstico na SSJ/NET.

Figura 32.3 Detalhe das lesões pustulosas não foliculares sobre base eritematosa na AGEP



Fonte: Imagem elaborada pelos autores com auxílio da Manus AI (Inteligência Artificial Generativa).

A biópsia cutânea é um exame complementar valioso para confirmação e exclusão de diagnósticos diferenciais.

SSJ / NET: A histopatologia revela apoptose e necrose de queratinócitos de espessura total (pan-necrose epidérmica), com clivagem (separação) dermoepidérmica sub-basal e infiltrado inflamatório dérmico escasso.

AGEP: Observam-se pústulas espongiformes subcórneas ou intraepidérmicas preenchidas por neutrófilos, edema da derme papilar e infiltrado perivascular misto.

DRESS: A histologia é variável e frequentemente inespecífica. Pode apresentar infiltrado linfocitário dérmico superficial perivascular denso, frequentemente com eosinófilos, espongiose e graus variados de dano vacuolar na interface dermoepidérmica (**Figura 32.4**).

TRATAMENTO E MANEJO CLÍNICO

A intervenção mais crítica, que altera substancialmente o prognóstico em todas as SCARs, é a identificação e suspensão imediata do fármaco suspeito. A reexposição é formalmente contraindicada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2022).

Figura 32.4 Achados histopatológicos característicos que auxiliam no diagnóstico diferencial das farmacodermias graves



Fonte: Imagem elaborada pelos autores com auxílio da Manus AI (Inteligência Artificial Generativa).

Manejo da SSJ e NET

Pacientes com SSJ/NET requerem transferência precoce para Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou Centros de Tratamento de Queimados. O suporte clínico rigoroso é o pilar do tratamento.

Reposição volêmica e correção hidroeletrólítica.

Controle térmico e suporte nutricional (frequentemente via sonda nasoenteral).

Manejo especializado de feridas (curativos não aderentes) e mucosas.

Avaliação oftalmológica diária para prevenção de sinéquias e sequelas visuais.

Vigilância infecciosa rigorosa (a sepse é a principal causa de óbito).

O uso de terapias imunomoduladoras (corticosteroides sistêmicos em altas doses no início, imunoglobulina intravenosa - IVIG, ciclosporina, inibidores de TNF- α como etanercepte) permanece controverso, embora evidências recentes sugiram benefício da ciclosporina e do etanercepte na interrupção da progressão da doença quando administrados precocemente.

Manejo da Síndrome DRESS

O tratamento da DRESS baseia-se na gravidade do envolvimento sistêmico. Casos leves podem ser manejados com suporte e corticoste-

roides tópicos. Casos moderados a graves, com acometimento visceral significativo, requerem corticosteroides sistêmicos (ex: prednisona 0,5 a 1,0 mg/kg/dia). O desmame deve ser extremamente lento (semanas a meses) devido ao alto risco de recaída com a redução rápida da dose. Terapias de segunda linha (ciclosporina, mico-fenolato mofetil) são reservadas para casos refratários. O seguimento a longo prazo é essencial devido ao risco de desenvolvimento de doenças autoimunes (ex: tireoidite, diabetes tipo 1) meses a anos após a resolução.

Manejo da AGEP

A AGEP tem prognóstico excelente. O tratamento é de suporte, incluindo antipiréticos, corticosteroides tópicos para alívio sintomático e hidratação. A resolução clínica ocorre tipica-

mente em 1 a 2 semanas após a suspensão do fármaco.

CONCLUSÃO

As farmacodermias graves representam emergências médicas que exigem alto grau de suspeição clínica. O reconhecimento precoce dos sinais de alerta (dor cutânea, acometimento mucoso, edema facial, febre alta, linfadenopatia) e a imediata suspensão do agente causal são os determinantes primários da sobrevida. O manejo multidisciplinar, associado aos avanços na farmacogenômica preventiva, constitui a base para a redução da morbimortalidade destas síndromes complexas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHEN, C.-B. *et al.* Severe cutaneous adverse reactions associated with targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.945678>.

KARAKUZU, A. *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 7, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11071962>.

KARDOS, M. *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis: an update on epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 16, p. 1221–1234, 2023. DOI: <https://doi.org/10.2147/CCID.S401234>.

OLIVEIRA, G. *et al.* Síndrome DRESS: uma interação entre drogas, vírus e sistema imune. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.05.012>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Aspectos clínicos e abordagem terapêutica das farmacodermias graves. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 97, n. 5, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.03.008>.

TAN, S. L. *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 25, n. 5, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00789-3>.

VERMA, R. *et al.* Severe cutaneous adverse reactions: from causes to mechanisms. *Current Pharmaceutical Reports*, v. 7, n. 4, p. 183–193, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40199-021-00459-7>.