

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XIX

Capítulo 12

REAÇÕES CUTÂNEAS ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RCAM): FISIOPATOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO E MANEJO DAS SÍNDROMES GRAVES

SOFIA LEITE MITIDIERI¹
MARINA MAYER KAWANO¹
MARIANA JUNDURIAN¹
ANA LUIZA RIBEIRO SILVA¹
ELIS FELDSTEIN BOTELHO¹
ISABELLA WAKIM FERLA¹
ANA CAROLINA PONTES DE AZEVEDO¹
VICTORIA WANTCHEE CHEN¹
CATARINA SAMPAIO DE CASTRO²
KAREN LORRANE MARIA ANTUNES RABELO²
LIVIA MATIDA GONTIJO³
ELEMIR MACEDO DE SOUZA³

¹Discente – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

²Residente – Hospital PUC-Campinas.

³Docente – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas e Hospital PUC - Campinas.

Palavras-chave: Reações Cutâneas; Medicamentos; Síndromes Graves

DOI

10.59290/2034501116

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

As reações cutâneas adversas a medicamentos (RCAM) representam um espectro amplo e heterogêneo de manifestações clínicas, cuja gravidade varia desde erupções exantemáticas autolimitadas até síndromes de hipersensibilidade sistêmica com morbimortalidade significativa. A pele, sendo o maior órgão do corpo, frequentemente atua como o primeiro sítio de sinalização de efeitos adversos em pacientes submetidos a polifarmácia ou em ambiente hospitalar, particularmente naqueles com modulação do sistema imunológico. A identificação precoce dessas reações é crucial para a interrupção do agente causal, prevenção da progressão do quadro e mitigação de complicações sistêmicas potencialmente fatais (AHRONOWITZ & FOX, 2015).

O diagnóstico das RCAM constitui um desafio clínico substancial. As apresentações dermatológicas podem mimetizar uma vasta gama de dermatoses inflamatórias, infecciosas ou autoimunes, o que dificulta o estabelecimento inequívoco da relação de causalidade com o fármaco. A complexidade é ampliada pela variabilidade no tempo de latência entre a exposição ao medicamento e o surgimento das lesões, bem como pela frequente concomitância do uso de múltiplos agentes farmacológicos (GOTTLIEB *et al.*, 2022; HAMA *et al.*, 2022). Adicionalmente, a crescente utilização de terapias imunobiológicas e imunomoduladoras introduziu o conceito de reações paradoxais, nas quais ocorre o surgimento ou o agravamento de dermatoses que, teoricamente, estariam no espectro terapêutico da própria medicação. Este fenômeno sublinha a natureza dinâmica e o potencial de desequilíbrio das vias inflamatórias e dos eixos imunológicos, com impacto direto na resposta cutânea (BEHRANGI *et al.*, 2024).

No contexto da prática clínica, o reconhecimento preciso das RCAM possui implicações diretas no manejo. Enquanto certas manifestações são autolimitadas e respondem a ajustes terapêuticos conservadores, outras exibem um potencial de rápida deterioração clínica, demandando intervenção imediata, monitorização intensiva e uma abordagem multidisciplinar. Entre estas, destacam-se a Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e o espectro da Síndrome de Stevens–Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). Ambas são caracterizadas por extenso acometimento cutâneo e sistêmico, com risco de instabilidade hemodinâmica e falência de múltiplos órgãos. O reconhecimento precoce dos sinais prodrômicos e iniciais é, portanto, um fator determinante para a redução da morbimortalidade.

O presente capítulo tem como objetivo central apresentar e discutir as principais dermatoses induzidas por medicamentos de relevância clínica, com foco nas síndromes graves (DRESS e SSJ/NET). Serão abordados os aspectos fisiopatológicos, os padrões clínicos, os desafios diagnósticos e as estratégias de manejo. Inicialmente, será revisada a classificação das RCAM, distinguindo as formas leves das graves, uma diferenciação fundamental para a decisão clínica e prognóstica.

MÉTODO

O presente capítulo foi desenvolvido a partir de uma pesquisa bibliográfica de caráter teórico, com o objetivo de subsidiar a elaboração de um texto autoral, inédito e cientificamente atualizado.

Para o embasamento do conteúdo, foram consultados artigos científicos, livros-texto e documentos de referência, selecionados de for-

ma criteriosa com base na relevância científica e coerência com a proposta do capítulo.

As fontes consultadas incluíram bases de dados amplamente reconhecidas, como PubMed, MEDLINE e SciELO, além de obras clássicas e publicações contemporâneas da área. Todo o material selecionado foi lido de forma integral e crítica, permitindo a síntese e a reorganização do conhecimento a partir da interpretação dos autores.

A estrutura e o conteúdo do capítulo foram definidos conforme os principais eixos temáticos do tema abordado, assegurando consistência conceitual, clareza didática e originalidade, sem se caracterizar como estudo de revisão da literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Classificação das Reações Cutâneas Adversas a Medicamentos

As RCAM são classificadas com base em sua gravidade, mecanismos fisiopatológicos subjacentes e potencial de risco sistêmico. Para fins práticos e de manejo clínico imediato, a distinção entre reações leves e graves é imperativa (AHRONOWITZ & FOX, 2015; RADIC *et al.*, 2012).

Reações Cutâneas Leves

As formas leves constituem a maioria das RCAM e, tipicamente, apresentam um curso autolimitado, resolvendo-se após a suspensão do agente etiológico. Embora o risco de vida seja baixo, sua importância reside na capacidade de mimetizar outras dermatoses e, em raras ocasiões, preceder a evolução para formas mais graves.

As principais manifestações leves incluem:

- Exantema Morbiliforme (Erupção Maculopapular):
- Quadro Clínico: RCAM mais prevalente. Frequentemente acompanhada de prurido e febre

de baixo grau. O surgimento ocorre, em média, de 7 a 14 dias após o início da medicação.

- Descrição Dermatológica: Erupção maculopapular eritematosa, simétrica, que se inicia tipicamente no tronco e se dissemina para as extremidades, poupando a face.

- Eritema Polimorfo (EP):

- Quadro Clínico: Geralmente autolimitado. Pode ser precedido por sintomas prodrômicos leves (mal-estar, febre). Requer vigilância para exclusão do espectro SSJ/NET.

- Descrição Dermatológica: Lesões em "alvo" (ou *target lesions*), caracterizadas por três zonas concêntricas (centro purpúrico ou bolhoso, anel pálido edematoso e halo eritematoso periférico). Predominantemente localizadas nas extremidades, podendo haver envolvimento mucoso leve.

- Urticária e Angioedema:

- Quadro Clínico: Mediadas por hipersensibilidade imediata (Tipo I). A urticária é pruriginosa. O angioedema pode causar dor e, em casos graves, obstrução de vias aéreas.

- Descrição Dermatológica: Urticária: Pápulas eritematosas e edematosas (urticas), de curta duração (menos de 24h), migratórias. Angioedema: Edema não-pruriginoso, doloroso, em camadas mais profundas da derme e subcutâneo, frequentemente em mucosas (lábios, pálpebras, língua).

- Vasculite Cutânea Induzida por Drogas:

- Quadro Clínico: Pode ser assintomática ou acompanhada de sintomas sistêmicos leves (febre, artralgia).

- Descrição Dermatológica: Manifesta-se como púrpura palpável (lesões elevadas, não-descoráveis à digitopressão), máculas eritematovioláceas ou úlceras, com predileção por membros inferiores e áreas de pressão.

- Exantema Intertriginoso e Flexural Simétrico Relacionado a Drogas (SDRIFE):

- Quadro Clínico: Ausência de sintomas sistêmicos (diferencial chave para DRESS). Também conhecida como "síndrome do babuíno".
- Descrição Dermatológica: Exantema eritematoso simétrico, bem delimitado, que afeta primariamente áreas intertriginosas (axilas, virilhas) e flexurais, além da região glútea.
- Eritrodisestesia Palmo-Plantar (Síndrome Mão-Pé):
- Quadro Clínico: Dor, parestesia e sensação de queimação nas mãos e pés. Ocorre primariamente com o uso de agentes quimioterápicos.
- Descrição Dermatológica: Eritema simétrico e edema em palmas e plantas, podendo progredir para descamação, bolhas e ulcerações em casos mais graves.

Reações Cutâneas Graves (SCARs)

As Reações Cutâneas Adversas Graves (SCARs - *Severe Cutaneous Adverse Reactions*) são potencialmente fatais, envolvendo necrose epidérmica extensa, inflamação sistêmica e risco de falência orgânica. Exigem reconhecimento e intervenção imediatos, frequentemente com necessidade de internação em unidades de terapia intensiva (UTI) ou centros de queimados, e manejo multidisciplinar (AHRONOWITZ & FOX, 2015).

As principais formas graves incluem:

- Síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*):
- Quadro Clínico: Início tardio (2 a 8 semanas após a exposição). Caracterizada por febre alta, linfadenopatia e acometimento de órgãos internos (hepatite, nefrite intersticial, pneumonite, miocardite). Alterações hematológicas incluem eosinofilia e linfócitos atípicos.
- Descrição Dermatológica: Exantema maculopapular difuso, frequentemente edematoso e confluyente, que pode evoluir para lesões purpúricas ou bolhosas. Edema facial proeminente é uma característica distintiva (**Figura 12.1**).

Figura 12.1 Síndrome DRESS: exantema maculopapular difuso, edematoso e confluyente, evoluindo para lesões purpúricas e bolhosas. Edema facial proeminente



- Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET):
- Quadro Clínico: Início agudo, precedido por sintomas prodrômicos (febre, odinofagia, mal-estar). Risco de instabilidade hemodinâmica, sepse e falência de múltiplos órgãos.
- Descrição Dermatológica: Máculas eritematosas atípicas, purpúricas, que evoluem rapidamente para bolhas e áreas extensas de necrose epidérmica e descolamento. Sinal de Nikolsky positivo. Envolvimento mucoso grave (oral, ocular, genital) é universal. A distinção entre SSJ (<10% de descolamento), SSJ/NET (10-30%) e NET (>30%) é baseada na porcentagem de superfície corporal descolada (**Figura 12.2**).
- Pustulose Exantemática Aguda Generalizada (PEGA/AGEP):
- Quadro Clínico: Reação aguda e febril, de instalação muito rápida (horas a poucos dias após a exposição). Pode haver leucocitose e envolvimento hepático leve.

- Descrição Dermatológica: Múltiplas pústulas estéreis, pequenas (1-4 mm), não-foliculares, que surgem sobre uma base eritematosa e edematosa, predominantemente nas grandes dobras (axilas, virilhas) e face. O descolamento cutâneo é raro.

Figura 12.2 Síndrome de Stevens-Johnson: Máculas eritematosas atípicas, purpúricas, bolhas e áreas extensas de necrose epidérmica e descolamento. Envolvimento mucoso grave oral



Discussão Aprofundada sobre SCARs

Fisiopatologia e Distinção entre DRESS e SSJ/NET

Correlação Histopatológica das SCARs

A biópsia cutânea é uma ferramenta diagnóstica crucial para a confirmação e diferenciação das SCARs, fornecendo a correlação anatomopatológica dos achados clínicos.

- Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET): O achado patognomônico é a necrose de queratinócitos de espessura total (*full-thickness epidermal necrosis*), que se estende por toda a epiderme. Nos

estágios iniciais, observa-se necrose de células satélites. A clivagem dermoepidérmica resulta na formação de bolhas subepidérmicas. O infiltrado inflamatório dérmico é notavelmente escasso ou ausente, o que reflete o mecanismo de citotoxicidade direta mediada por células T CD8+ (MARTÍNEZ *et al.*, 2024; MELEDATHU *et al.*, 2023).

- Síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*): A histopatologia é caracteristicamente heterogênea e não patognomônica, mas auxilia no diagnóstico diferencial. Os achados mais comuns incluem dermatite de interface (vacuolização da camada basal), dermatite liquenoide e dermatite perianexial de interface. O infiltrado inflamatório dérmico é denso e misto, com destaque para a presença de eosinófilos e linfócitos atípicos (MIYAGAWA & ASADA, 2021).

- Pustulose Exantemática Aguda Generalizada (PEGA): O achado de maior relevância é a presença de pústulas estéreis (coleções de neutrófilos) localizadas nas regiões subcórnea ou intraepidérmica. Há edema na derme papilar e um infiltrado inflamatório dérmico perivascular rico em neutrófilos e, por vezes, eosinófilos. A esterilidade das pústulas é um critério diagnóstico importante.

Fisiopatologia e Distinção entre DRESS e SSJ/NET

DRESS e SSJ/NET, embora ambas sejam SCARs, apresentam fisiopatologias e cursos clínicos distintos, o que justifica abordagens terapêuticas diferenciadas (**Tabela 12.1**).

A DRESS é marcada pela reativação de herpesvírus humanos persistentes (HHV-6, EBV, CMV), que contribui para o curso prolongado e as flutuações clínicas. Essa reativação viral é um componente chave na patogênese, refletindo uma falha na vigilância imunológica.

Tabela 12.1 Distinção entre DRESS e SSJ/NET

Aspecto	DRESS (DiHS)	SSJ/NET
Mecanismo Imunológico	Resposta imunológica multifásica, mediada primariamente por linfócitos T CD4+ (Th2/Th17). Envolvimento de reativação de herpesvírus (especialmente HHV-6, EBV, CMV).	Citotoxicidade direta mediada por linfócitos T CD8+. Liberação de moléculas citotóxicas (Granulisina, Fas- L, TNF- α), induzindo apoptose maciça de queratinócitos.
Tempo de Latência	Tardia: 2 a 8 semanas (14 a 56 dias) após o início da droga	Rápida: 4 a 28 dias após o início da droga.
Acometimento Visceral	Marcante e intrínseco à síndrome (Hepatite, Nefrite Intersticial, Pneumonite, Miocardite).	Secundário à perda da barreira cutânea (sepse, desidratação, falência de múltiplos órgãos).
Envolvimento de Mucosas	Geralmente poupadas ou levemente envolvidas	Fortemente acometidas (oral, ocular, genital), sendo um critério diagnóstico.
Curso Clínico	Prolongado, flutuante, com risco de recaídas devido à reativação viral.	Agudo e rápido, com rápida progressão do descolamento epidérmico.
Mortalidade	Até 10%, frequentemente associada a miocardite e complicações infecciosas	10% a 50%, diretamente relacionada à extensão do descolamento (escore SCORTEN).

O espectro SSJ/NET é caracterizado pela apoptose maciça de queratinócitos, resultando na necrose epidérmica. A liberação de granulisina pelos linfócitos T citotóxicos CD8+ é considerada o principal mecanismo efetor da destruição celular.

Desafios Diagnósticos

O diagnóstico das SCARs é dificultado pela semelhança inicial das erupções e pela complexidade da polifarmácia, que impede a identificação rápida do agente causal.

No caso da DRESS, o atraso diagnóstico é comum devido à latência prolongada e ao curso clínico flutuante. A complexidade e a variação da nomenclatura (DRESS vs. DiHS) contribuem para a escassez de dados epidemiológicos. O diagnóstico é essencialmente clínico, mas a utilização de critérios padronizados (como os critérios japoneses ou RegiSCAR) é recomendada. Biomarcadores séricos, como TARC (Chemokine CCL17), MDC (Chemokine CCL22) e CD134, são promissores para o diagnóstico precoce e monitoramento, mas ainda

não estão amplamente disponíveis na prática clínica de rotina.

Para SSJ/NET, o diagnóstico permanece eminentemente clínico, baseado no rápido surgimento de lesões alvo atípicas, envolvimento mucoso e necrose epidérmica. Embora a dosagem de granulisina possa ter valor prognóstico, a avaliação da extensão do descolamento cutâneo (SCORTEN) é o principal preditor de mortalidade.

Desafios Terapêuticos e Manejo

A suspensão imediata e definitiva do medicamento suspeito é a medida terapêutica mais crítica em todas as SCARs. Contudo, essa decisão pode ser complexa em pacientes polimedicados com múltiplas comorbidades.

O manejo da DRESS exige a suspensão do agente e o uso de corticosteroides sistêmicos. O desmame deve ser lento e gradual devido ao alto risco de recaídas associadas à reativação viral. Em situações de acometimento visceral grave ou refratariedade, agentes imunomoduladores (como imunoglobulina intravenosa - IVIG,

ou ciclosporina) e antivirais direcionados podem ser considerados.

O tratamento do espectro SSJ/NET requer internação em unidade especializada (UTI ou centro de queimados) para suporte intensivo, manejo hidroeletrolítico, nutricional e prevenção de infecções secundárias. O uso de terapias imunomoduladoras, como a ciclosporina e o etanercepte, tem demonstrado potencial benefício na redução da progressão do descolamento epidérmico e da mortalidade, embora o consenso sobre o tratamento ideal ainda esteja em evolução.

Perspectivas Futuras: Farmacogenômica e Biomarcadores

O avanço da farmacogenômica representa uma estratégia de prevenção primária. A triagem de alelos do complexo de histocompatibilidade principal (HLA), como HLA-B15:02, HLA-B58:01 e HLA-B*57:01, já é utilizada para reduzir a incidência de RCAM graves associadas a carbamazepina, alopurinol e abacavir, respectivamente. A expansão desses testes genéticos para outros fármacos e populações é uma área de intensa pesquisa (HAMA *et al.*, 2022; MIYAGAWA & ASADA, 2021).

A identificação de biomarcadores séricos e cutâneos mais específicos e sensíveis promete

tornar o diagnóstico mais precoce, especialmente na DRESS. Novas abordagens terapêuticas, incluindo inibidores de JAK, agentes anti-TNF e antivirais direcionados, estão sendo investigadas para melhorar o manejo de casos graves ou refratários.

CONCLUSÃO

As reações cutâneas induzidas por medicamentos configuram um grupo de patologias de grande relevância clínica, cuja diversidade de mecanismos fisiopatológicos e a ampla gama de agentes farmacológicos envolvidos reforçam a complexidade diagnóstica e a necessidade de vigilância constante. A distinção entre as formas leves e as SCARs, como DRESS e SSJ/NET, é fundamental para a estratificação de risco e a implementação de um manejo clínico adequado. O reconhecimento rápido dos padrões clínicos e a compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes são pilares essenciais para reduzir a morbidade e a mortalidade. O futuro do manejo das RCAM aponta para a medicina de precisão, com a integração da farmacogenômica e o uso de biomarcadores para um diagnóstico mais acurado e terapias mais efetivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHRONOWITZ, I.; FOX, L. P. Severe drug-induced dermatoses. *Dermatologic Clinics*, v. 33, p. 525–548, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.03.007>.

BEHRANGI, E.; MOODI, F.; JAFARZADEH, A. *et al.* Paradoxical and bimodal immune-mediated dermatological side effects of TNF- α inhibitors: a comprehensive review. *Skin Research and Technology*, v. 30, p. e13718, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/srt.13718>.

GOTTLIEB, M.; FIGLEWICZ, M. R.; RABAH, W. *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an emergency medicine focused review. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 56, p. 1–6, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.03.024>.

HAMA, N.; ABE, R.; GIBSON, A. *et al.* Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 10, p. 1155–1167.e5, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004>.

MARTÍNEZ, J. I. *et al.* Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica: revisión de literatura y actualización. *Medicina*, v. 46, p. 729–741, 2024. DOI: <https://doi.org/10.56050/01205498.2403>.

MELEDATHU, S.; GORDON, M.; THORNTON, M. *et al.* Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Case Report and Literature Review. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 22, p. e24–e28, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36849/JDD.6999>.

MIYAGAWA, F.; ASADA, H. Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS). *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 2147, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22042147>.

RADIĆ, M.; MARTINOVIĆ KALITERNA, D.; RADIĆ, J. Drug-induced Vasculitis: A Clinical and Pathological Review. *The Netherlands Journal of Medicine*, v. 70, p. 12–17, 2012.

SHAO, X. *et al.* Biologic drugs induced vitiligo: case reports and review of literature. *Frontiers in Immunology*, v. 15, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1455050>