

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

UMA REVISÃO ATUAL DOS RELATOS DE CASO RELACIONADOS COM OS
EFEITOS DOS PSICOTRÓPICOS NA PELE

MEILIS DIEHL

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Meilis Diehl

UMA REVISÃO ATUAL DOS RELATOS DE CASO RELACIONADOS COM OS
EFEITOS DOS PSICOTRÓPICOS NA PELE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
como requisito à obtenção do título de grau
de Farmacêutico.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Renata Vidor Contri

Porto Alegre, 2022

A meus pais e marido

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, meu eterno namorado, homem incrível, que dedicou suas noites e finais de semana junto comigo para que este trabalho pudesse acontecer!

Aos meus pais, por estarem sempre ao meu lado, por me amarem tanto e tornaram os dias difíceis menos dolorosos, fazendo com que os dias felizes ao seu lado fiquem guardados para sempre na minha memória, para que eu possa acessar sempre que precisar! Sem eles eu não teria chegado até aqui.

Em especial à minha mãe, a mulher mais incrível que eu já conheci.

Ao meu irmão e minha afilhada que me fazem sorrir e tornarem meus finais de semana tão especiais!

Aos meus avós, em especial minha avó Elma que, apesar de não estar mais aqui, continua enchendo meu coração de felicidade toda vez que lembro dos nossos momentos juntos

À minha professora orientadora Renata que fez com que tudo se tornasse real e aceitou me orientar em um tempo tão curto!

Também à minha sogra querida, sempre tão atenciosa comigo, minhas dindas amadas e minhas primas com quem eu sempre pude ter confidências.

Ao meu querido primo Vini e minha tia Tuti por me darem tanto carinho; e a todas as minhas amigas e amigos que fizeram, em algum momento da minha vida, eu me sentir amada e especial.

À minha terapeuta e aos meus profissionais de saúde que cuidam de mim com tanto comprometimento e dedicação.

Por fim agradeço à vida e ao amor, que faz com que nossos dias sejam cheios de esperança!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	V
LISTA DE TABELAS	VI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VII
RESUMO.....	IX
ABSTRACT	10
1. Introdução.....	11
2. Objetivos.....	14
3. Metodologia	15
4. Resultados e Discussão	16
5. Conclusões	34
REFERÊNCIAS.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1: Fluxograma de seleção de artigos	16
Figura 4.2: Faixa etária dos pacientes, em anos	27
Figura 4.3: Gênero dos pacientes	27
Figura 4.4: Tempo de uso até a reação	30
Figura 4.5: Fármacos responsáveis pelas reações	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Dados dos relatos de caso selecionados.....	18
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ADT: antidepressivo tricíclico

BUP: bupropiona

CBZ: carbamazepina

CPZ: clorpromazina

CZP: clozapina

DAE: droga antiepiléptica

DRESS: *drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms*

EFD: erupção fixa à droga

ESCIT: escitalopram

ESL: eslicarbazepina

FNB: fenobarbital

FNT: fenitoína

GPN: gabapentina

HAL: haloperidol

HLA: *human leukocyte antigen*

IMP: imipramina

LEV: levetiracetam

LMP: levomepromazina

LTG: lamotrigina

MIA: mianserina

MIR: mirtazapina

NET: necrólise epidérmica

OLZ: olanzapina

PEGA: pustulose exantemática generalizada aguda

PMZ: prometazina

RAM: reação adversa ao medicamento

RAMC: reação adversa medicamentosa cutânea

RegiSCAR: *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*

RISP: risperidona

SJS: síndrome de Steven Johnson

SNC: sistema nervoso central

VPA: ácido valpróico

RESUMO

Reação adversa ao medicamento é uma resposta a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos. Apesar de reações alérgicas a medicamentos acometerem diversos órgãos, a pele é a mais acometida e um só fármaco pode estar envolvido em mais de uma reação cutânea. Dentre as classes de medicamentos que causam reações adversas na pele estão os psicofármacos, incluindo os antiepilépticos, os quais são muito utilizados no tratamento de transtornos de saúde mental. A pandemia de COVID-19 teve um grande impacto em termos de saúde mental ocasionando um aumento de sintomas como agitação, depressão, ansiedade e insônia, repercutindo em uma maior procura por substâncias psicoativas. Neste trabalho são apresentados os resultados da análise de relatos de casos relacionados a reações adversas cutâneas devido ao uso de psicotrópicos, buscados na literatura científica dos últimos 5 anos. Foram selecionados 18 relatos de caso, totalizando 18 pacientes. A maioria dos relatos foi de pessoas na faixa etária adulta, principalmente mulheres. Em 12 casos (mais de 66%), a reação ocorreu em até 30 dias de uso do medicamento. Os principais diagnósticos observados foram: reações comuns como eritema maculopapular e exantema maculopapular generalizado e reações severas e raras como *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e vasculite induzida por drogas. A carbamazepina foi o fármaco mais relatado nos casos selecionados (8 casos, correspondente a 44%). Apesar de muitos relatos descreverem situações de risco de vida do paciente, todos evoluíram para um bom prognóstico. Em todos os casos foi necessária a interrupção do medicamento responsável pela reação para a melhora do paciente. Fatores de predisposição genética, como antígeno leucocitário humano polimórfico (HLA), foram abordados em alguns estudos pois são fortemente associados a reação cutânea adversa a medicamentos.

Palavras-chave: psicotrópicos, pele, reação adversa a medicamentos, reação adversa cutânea a medicamentos, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Drug adverse reaction is a non-intentional harmful response to a drug that occurs at doses commonly used by human beings. Although drugs allergic reactions affect several organs, skin is the most affected and a single drug may be involved in more than one cutaneous reaction. Psychotropic drugs, including antiepileptics, which are commonly used to treat mental health disorders, are among the drugs that cause skin adverse reactions. COVID-19 pandemic had a huge impact in mental health, increasing symptoms such as agitation, depression, anxiety and insomnia, which leads to a greater demand for psychotropic drugs. This study presents the results of the analysis of case reports related to cutaneous adverse drug reactions due to psychotropic drugs, based on a search in the scientific literature of the last 5 years. Eighteen case reports were selected, in a total of 18 patients. The most part of the case reports involved middle aged people, mainly women. In 12 cases (more than 66%), the reaction occurs until 30 days after the beginning of drug use. Mainly observed symptoms were common reactions like maculopapular erythema and generalized maculopapular exanthema, and severe and rare reactions, like drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and vasculitis induced by drugs. Carbamazepine was the most reported drug in selected case reports (8 cases, corresponding to 44%). Although many reports described life threatening situations, all patients recovered. For patient improvement it was necessary to stop the use of the culprit drug. Genetics predisposing factors, like human leukocyte antigen (HLA), were mentioned in some cases as they are strongly related to cutaneous adverse drug reactions.

Keywords: psychotropic, skin, adverse drug reactions, cutaneous adverse drug reactions, side effects and drug-related adverse reactions.

1. Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano, representando 16% do nosso peso corporal e com aproximadamente 2 m² de superfície. É ela que faz a interface com o meio ambiente, sendo sua principal função isolar nossas estruturas internas do meio externo. Atua assim como uma barreira de proteção contra fatores externos agressores, como substâncias químicas, estressores físicos e patógenos. Além de fazer a termorregulação corpórea, a pele desempenha inúmeras funções de comunicação e controle que garantem a homeostase do organismo e a vida (LOW, ALIMOHAMMADIHA, *et al.*, 2021).

A pele é composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é a camada externa da pele, responsável por essa barreira de proteção e controle da perda de água do corpo, não possui vascularização e é constituída de células epiteliais achatadas sobrepostas, também chamado de epitélio estratificado (DOMANSKY e BORGES, 2012). Na epiderme encontram-se diversas células como queratinócitos (ou corneócitos), melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel (BERNARDO, DOS SANTOS e DA SILVA, 2019) (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004). Um constituinte muito importante no papel de barreira, juntamente com os queratinócitos, são os lipídeos que se encontram entre os queratinócitos. Essa matriz lipídica intercelular é constituída de ceramidas, ácidos graxos e colesterol, formando estruturas multilamelares. Seu caráter hidrofóbico retém água na pele, pois dificulta a passagem da água e outros solutos por essa camada; inclusive os ácidos graxos são capazes de conferir um pH levemente ácido ao estrato córneo, nos protegendo de bactérias nocivas. Abaixo e ligada à epiderme através da membrana basal, encontra-se a derme, mais espessa e composta por tecido conjuntivo, dando sustentação para a epiderme (SIMÃO, DA ROSA e DEUSCHLE, 2018). É uma estrutura complexa, formada por células residentes como fibroblastos e uma densa rede de matriz extracelular, composta de fibras de proteínas como colágeno e elastina, conferindo resistência mecânica e retração elástica, além de sustentação à pele (LOW, ALIMOHAMMADIHA, *et al.*, 2021). Por fim temos a hipoderme ou camada subcutânea. É a mais profunda, uma reserva energética de gorduras, formada por adipócitos. Tem a função de nos proteger contra choques (amortecedor mecânico), formar uma manta térmica e também modelar o corpo (TASSINARY, 2019).

Existe uma íntima ligação da pele com o sistema nervoso central (SNC). É na fase do embrião que ambos são originados a partir da mesma camada de células do exterior, a ectoderme. Parte desta se volta para dentro formando o SNC. A pele, com o sentido do tato, é capaz de transmitir informações ao SNC sobre o meio em que estamos e o inverso também ocorre, ou seja, aquilo que se passa com o SNC é sentido na pele. Essa ligação torna a pele altamente vulnerável às emoções, portanto todos os problemas que envolvem a pele terão um impacto emocional, não importando sua causa (AZAMBUJA, 2000).

A função imunitária da pele é confirmada pelos seus diversos linfócitos T que, após passarem pelo Timo, chegam à pele para finalizar sua especialização, se tornando residentes e interagindo com as células epidérmicas. Na pele existem as células de Langerhans, que são apresentadoras de antígenos às células imunitárias e ativam os linfócitos T pela secreção de interleucina-1, e os queratinócitos e células endoteliais, que fazem seu papel na imunovigilância (AZAMBUJA, 2000).

Apesar de reações alérgicas a medicamentos poderem envolver diversos órgãos, a pele é a mais acometida e um só fármaco pode estar envolvido em mais de uma reação cutânea. Existem diversos tipos de reações, tais como urticária, erupção maculopapular, erupção bolhosa, dermatite esfoliativa dentre outras. Também podem haver reações anafiláticas e envolvimento de outros órgãos, mucosas e/ou articulações, resultando em uma reação severa (ENSINA, FERNANDES, *et al.*, 2009). Quando se trata de uma reação cutânea adversa à medicamento estas geralmente são classificadas como benignas, mas, mesmo leves, podem envolver a sensação de discriminação e insatisfação vivenciada pelo paciente (DA SILVA e MÜLLER, 2007). Tal situação pode interferir na adesão ao tratamento medicamentoso.

Reação adversa ao medicamento (RAM) é uma resposta a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005). As RAMs são classificadas em reações do tipo A e B. RAMs do tipo A (85% a 90%) são reações previsíveis pelas propriedades farmacológicas ou toxicológicas do medicamento. RAMs do tipo B (10% a 15%) não dependem das propriedades farmacológicas do medicamento, surgindo apenas em indivíduos susceptíveis (REGATEIRO e FARIA, 2016). Neste tipo estão incluídas a urticária, síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome

de Steven Johnson (SJS) e necrólise epidérmica (NET), erupção fixa à droga (EFD), dentre outros (JANTARAROUNGTONG, TEMPARK, *et al.*, 2021).

Dentre as classes de medicamentos que causam reações adversas na pele estão os psicofármacos, incluindo os antiepilépticos, os quais são muito utilizados no tratamento de transtornos de saúde mental. Segundo a OMS os psicotrópicos são “substâncias que agem no sistema nervoso central produzindo alterações de comportamento, humor e cognição”. Seu uso está crescendo em função de surgirem novos fármacos no mercado, do progresso dos diagnósticos dos transtornos psiquiátricos, além da utilização deste tipo de medicamento para outras indicações terapêuticas (DO PRADO, FRANCISCO e BARROS, 2017). Ainda, é importante ressaltar a pandemia de COVID-19, que teve um grande impacto em termos de saúde mental. Na região das Américas, em particular, constatou-se um aumento de sintomas como agitação, depressão, ansiedade e insônia, repercutindo em uma maior procura por substâncias psicoativas e apoio psicológico, contribuindo para uma maior saturação e ineficiência dos serviços de saúde (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2020).

A taxa de reações adversas cutâneas (RAMC) nos pacientes usuários destes medicamentos pode chegar à 5%, sendo os estabilizadores de humor e as drogas antiepilépticas (DAE) os principais responsáveis, seguidos dos antidepressivos. Apesar de a maioria ter um curso benigno, grande parte dos pacientes faz uso de diversos medicamentos ao mesmo tempo, dificultando o diagnóstico da RAMC e a identificação do medicamento responsável. Normalmente é necessária a interrupção de todos os medicamentos utilizados, o que pode causar um enorme prejuízo ao paciente que têm o tratamento da sua doença interrompido. Além disso, muitas dessas reações adversas são complexas e seu diagnóstico é difícil visto que a RAMC pode ser confundida com uma doença dermatológica (ADLER, AUNG, *et al.*, 2017).

2. Objetivos

Este trabalho teve por objetivo buscar, na literatura científica, relatos de casos dos últimos 5 anos relacionados a RAMC devido ao uso de psicotrópicos. Foram selecionados apenas artigos do tipo relatos de caso, identificando os medicamentos responsáveis pelas reações, descrevendo os principais sintomas e diagnósticos obtidos.

3. Metodologia

Foi realizada uma busca de artigos na base de dados Pubmed com os termos “*psychotropic AND cutaneous reaction*”. O ano de publicação foi restringido para o período dos últimos 5 anos (2017 a 2022). Foi considerado como critério de inclusão ser um relato de caso que descreve um ou mais efeitos cutâneos decorrente do uso de psicotrópicos. Os critérios de exclusão determinados foram: (1) artigos em língua que não o português, inglês, francês ou espanhol; (2) artigos de revisão; (3) capítulos de livro; (4) artigos sem acesso na íntegra através da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; (5) artigos sobre efeito cutâneo decorrente de uso de psicotrópicos que não sejam do tipo estudo de caso.

4. Resultados e Discussão

A Figura 4.1 ilustra o fluxograma de seleção dos estudos. Após leitura atenciosa de títulos e resumos, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, a pesquisa resultou em 18 artigos que foram avaliados na íntegra e selecionados para esse trabalho.

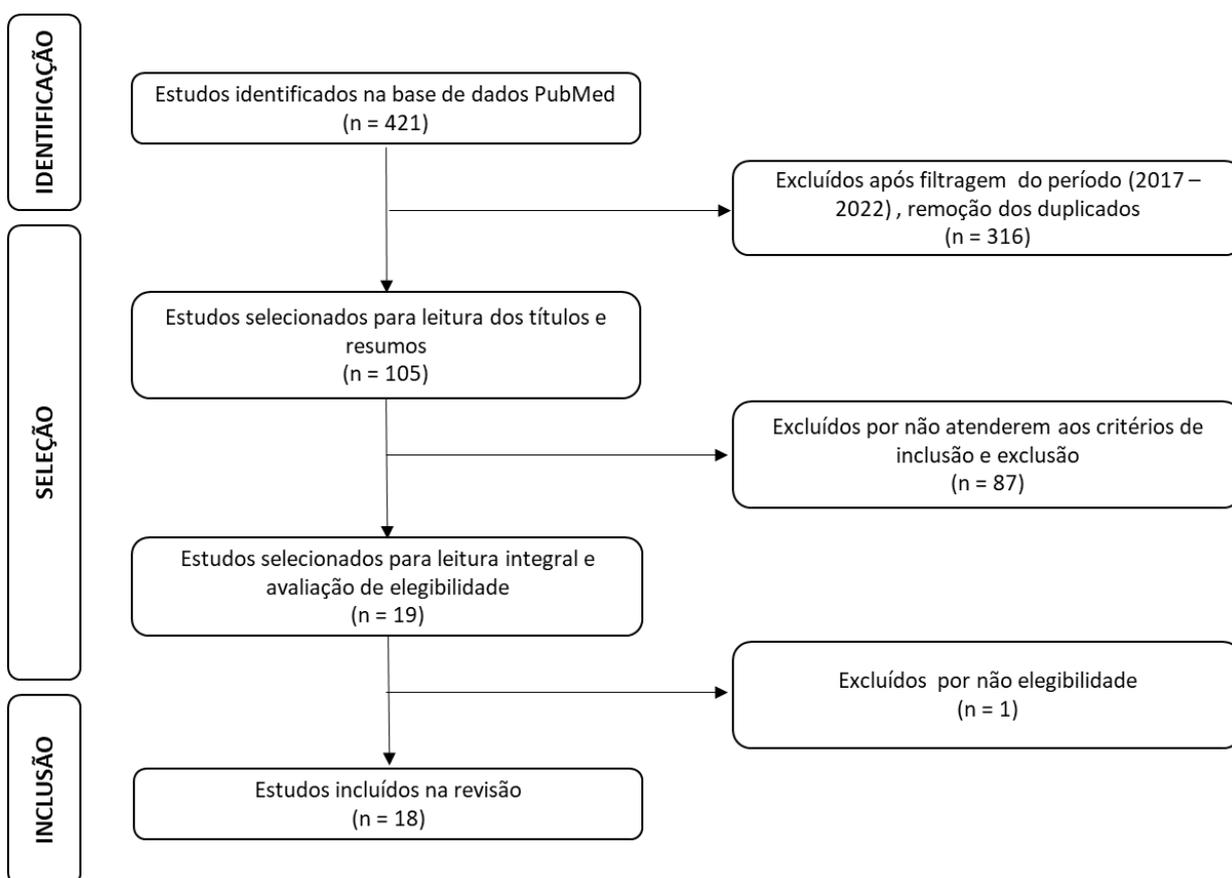


Figura 4.1: Fluxograma de seleção de artigos

A Tabela 4.1 descreve as principais informações de cada relato de caso selecionado, como o tipo de reação cutânea apresentada, os fármacos considerados responsáveis pelas reações, as características do paciente e a evolução do caso. Cada artigo selecionado relatou o caso de um único paciente, abordando sua história clínica, portanto totalizando 18 pacientes. É interessante observar que 14 dos 18 artigos selecionados foram publicados até 2019 sendo, portanto, observado uma diminuição de relatos nos últimos anos. Visto que durante a pandemia de COVID-19 passamos por um período crítico de isolamento social, a diminuição de reações pode ser devido a menor procura por esses medicamentos; como também um menor

número de publicações de relatos por parte dos profissionais de saúde, já que eles estavam envolvidos quase que integralmente com o combate à COVID-19.

Tabela 4.1: Dados dos relatos de caso selecionados

Autor, ano	Medicamento responsável	Gênero/ Idade paciente	Dose (mg/ dia)	Tempo de uso até reação (dias)	Diagnóstico	Reação cutânea relatada	Outras consequências	Tratamento e resultados (após descontinuação)
(DA SILVA, BOECHAT, <i>et al.</i> , 2017)	Prometazina Haloperidol Mirtazapina Levomepromazina	M/40	NR	3	Reação incomum, semelhante a <i>Sweet syndrome</i>	Placas indolores, sem coceira, infiltradas, eritematosas e edematosas com aspecto de pseudobolhas agrupadas nos joelhos. Pequenas bolhas nos dedos	NR	Glicocorticoide Melhora
	Fenobarbital	F/18	50	21	Vasculite de hipersensibili-	Pápulas purpúricas com	Eosinofilia moderada,	Desaparecimento das

(FATHALLAH, LADHARI, <i>et al.</i> , 2017)					dade ou leucocitoclástica (Naranjo provável)	predomínio nas pernas e tronco	vasculite	lesões em poucos dias, alta hospitalar. FNB substituída por CBZ, iniciando nova reação
	Carbamazepina		200	2		Erupção purpúrica generalizada predominando no tronco e pernas	Hipereosinofilia, vasculite	Desaparecimento das lesões em poucos dias. CBZ substituída por Lamotrigina
(MARÍN, ORTEGA, <i>et al.</i> , 2017)	Carbamazepina	M/22	400	62	DRESS	Lesões maculopapulares morbiliformes na pele e mucosas. Edema facial, mucosa oral seca, lesões	Falha renal aguda, eosinofilia, trombocitopenia bacteriúria	Diversos tratamentos. Melhora e alta

						eritematosas generalizadas e descamação		
(NGUYEN e MILLER, 2017)	Bupropiona	M/24	NR	30	Doença do soro – like (DSL)	Placas de urticária anular e eritematosas	Artralgia, sensibilidade articular, leucocitose	Tratamento efetivo não relatado. Melhora
(LEVY, SLOWEY e SCHULDER, 2017)	Levetiracetam Ácido Valpróico	F/73	3000 2400	5	PEGA	Erupção pustulosa eritematosa com edema moderado	Febre e leucocitose significativa	Corticosteroides tópicos e hidrocortisona sistêmica (3 dias). Melhora e alta
(KAY, WILLEMS, <i>et al.</i> , 2017)	Carbamazepina	F/27	400	21	Exantema maculopapular generalizado	Exantema maculopapular generalizado	Enzimas hepáticas levemente elevadas	CBZ substituída por ESL e mantido Brivaracetam. Melhora
(LAVENANT, ROUE, <i>et al.</i> , 2017)	Carbamazepina	M/8	NR	33	DRESS (Regiscar 7/9)	Exantema maculopapular particularmente	Febre, colite, pneumonite intersticial,	Corticoides. Melhora. Após 3 meses início

						difuso intenso nas dobras, edema nas extremidades e face, queilite	citólise e insuficiência hepática, doença pulmonar intersticial, reativação viral	do tratamento com LEV iniciando nova reação
	Levetiracetam			2	Alergia cruzada retardada	Urticária maculopapular pruriginosa	NR	Melhora.
(CHAWLA, KUMAR e BALHARA, 2017)	Olanzapina	M/39	Até 15	10	EFD com possível diagnóstico diferencial de eritema (Naranjo 7)	Erupções eritematosas nos membros e tronco	NR	Mantido ácido valpróico. Desaparecimento das erupções após 1 semana
(KONTOANGE LOS, ECOMOMOU e	Escitalopram	F/52	20	21	Edema bilateral nos tornozelos	Edema bilateral nos tornozelos	Inchaço nos pés	Edema resolvido após 10 dias

PAPAGEORGI OU, 2018)								
(ERNST e RYBA, 2018)	Gabapentina	F/37	NR	7	Dermatite espongiótica secundária a uma erupção eczematosa	Lesões eritematosas dorso bilateral do pé, escoriações epidérmicas nas mãos, manchas eritematosas na mucosa bucal	NR	Propionato de clobetasol tópico. Resolução lenta das oclusões do pé ao longo de várias semanas
(NEWMAN, MULLEN, <i>et al.</i> , 2018)	Gabapentina	F/NR	NR	21	Pseudolin- foma cutâneo (PLC)	Placa não escamosa com leve eritema na bochecha esquerda	NR	Condição resolvida após 2 meses
(FINELLI, CUSTÓDIO, <i>et al.</i> , 2018)	Eslicarbazepina	F/54	NR	10	Exantema maculopapu- lar generalizada	Erupção cutânea maculopapular generalizada	Eosinofilia leve	ESL substituída por CBZ e outras, iniciando nova reação

						ligeiramente pruriginosa		
	Carbamazepina			2		Erupção maculopapular eritemato-violácea disseminada, edema leve da face e extremidades		Prednisolona. Desaparecimento das lesões após 6 semanas
(SAKURADA, KOZARU, <i>et al.</i> , 2018)	Clorpromazina Ácido Valpróico Carbamazepina	M/73	NR	49	Eritema maculopapular	Erupções cutâneas maculopapulares fundidas com esfoliações	Eosinofilia, inflamação hepática	Melhora após descontinuação de todas as drogas
	Mianserina			NR	Reação cruzada	Erupções cutâneas leves persistentes	NR	Melhora
	Fenitoína	M/57	300	5	PEGA	Urticária, angioedema	NR	Substituição da FNT por

(MANOHARA N, KUMAR, <i>et al.</i> , 2019)					(EuroSCAR 8)			CBZ iniciando nova reação
	Carbamazepina		200	2		Eritema difuso edematoso com múltiplas pústulas não foliculares estéreis no tronco e membros	Febre e leucocitose	Melhora
(CURTIS, HALLAHAN e BYRNE, 2020)	Clozapina	F/57	Até 350	90	Erupção cutânea eritematosa pruriginosa generalizada (Naranjo 6)	Erupção cutânea eritematosa pruriginosa no tronco e membros. Edema periorbital e nos membros	Angioedema e eosinofilia leve	Anti- histamínico. Desapareci- mento dos sintomas após 1 semana

(EKINCI e GUNES, 2020)	Risperidona	M/4	Até 1	31	Erupção semelhante a hematoma (Naranjo 8)	Múltiplas máculas não dolorosas distribuídas no peito, braços e pernas	NR	Melhora.
(BOONTAVEE YUWAT, STEYN, <i>et al.</i> , 2021)	Imipramina	F/61	222,7	Anos	Fotosensibilidade induzida por ADT	Hiperpigmentação marrom acinzentada na face, pescoço, peito e mãos	NR	Substituição por antidepressivo não tricíclico e uso de protetor solar de amplo espectro. Melhora
(HOU, TSAI, <i>et al.</i> , 2022)	Carbamazepina	F/22	NR	19	DRESS (Regiscar 8/9)	Erupção cutânea maculopapular. Edema facial com hiperemia dos lábios	Febre, taquicardia, hiperemia das amígdalas, linfadenopatia bilateral nas	Metilprednisona parenteral e fexofenadina oral. Melhora

							regiões sub- mandibulares, hepatomegalia moderada	e alta após 14 dias
--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------

As reações relatadas concentraram-se em paciente da faixa etária adulta (20 a 59), com uma incidência levemente maior em pessoas do gênero feminino (Figura 4.2 e Figura 4.3).

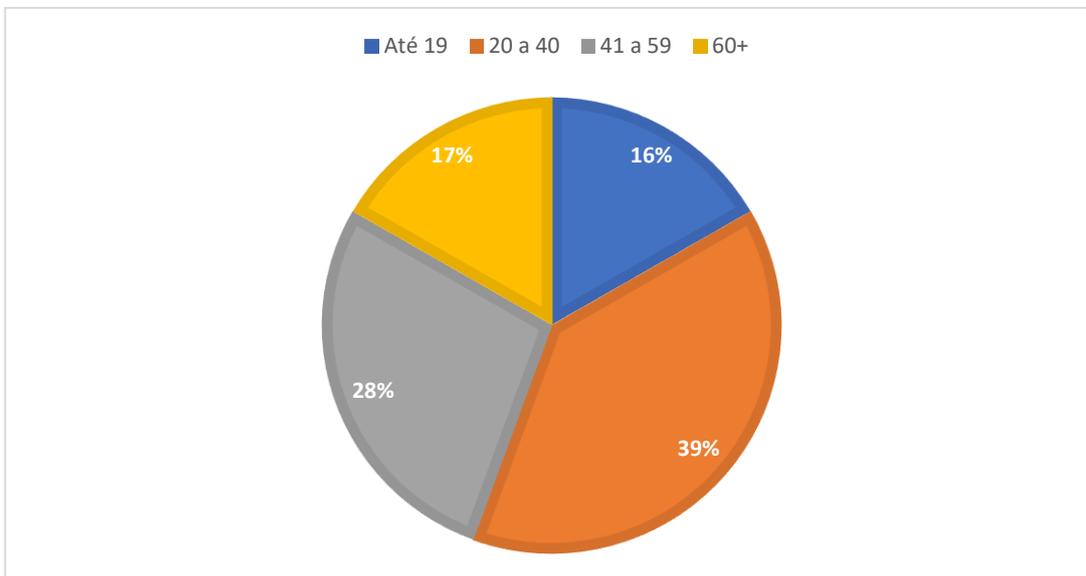


Figura 4.2: Faixa etária dos pacientes, em anos

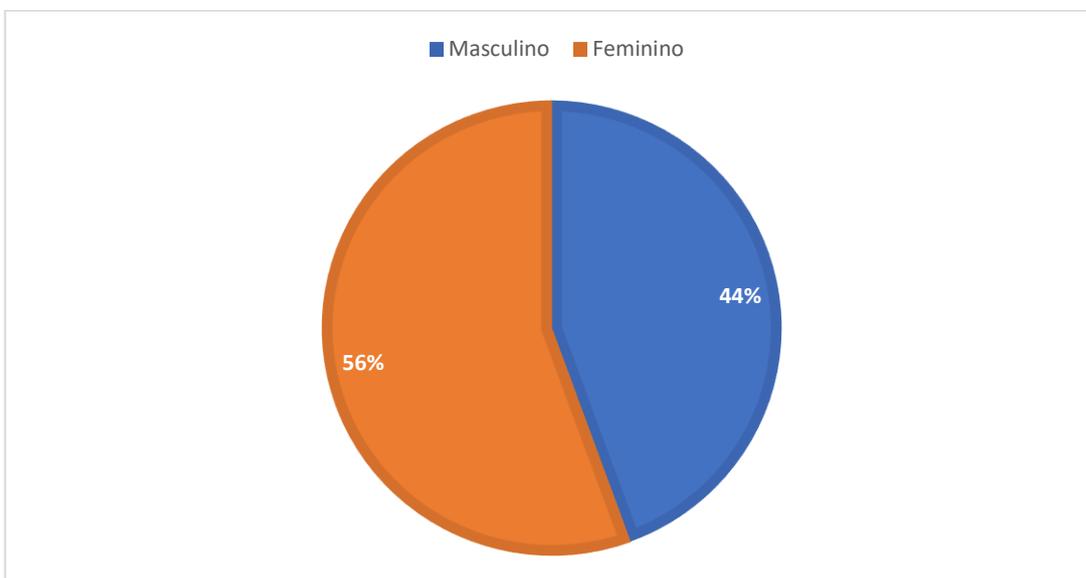


Figura 4.3: Gênero dos pacientes

Apesar deste trabalho ter uma amostragem pequena, esse resultado corrobora com outros estudos envolvendo RAMC, como MACHÓN, LEWANDOWSKA, *et al.* (2022), no qual 67,86% dos pacientes que desenvolveram reações adversas cutâneas eram mulheres (140 participantes no estudo) e no estudo de caso-controle de GREIL,

ZHANG, *et al.* (2019), que avaliou fatores de risco e medicamentos envolvidos em RAMC induzidas por psicotrópicos, onde também as mulheres foram as mais vulneráveis (67%). O primeiro autor sugere que essa propensão é pelo fato de que as mulheres costumam buscar mais ajuda médica ao notarem alguma lesão na pele se comparado aos homens. Outros estudos abordam o maior consumo de psicofármacos pelas mulheres, como FERNANDES, DE AZEVEDO, *et al.* (2018), que, além do fato que mulheres procuram mais os serviços de saúde, também associa o uso de psicofármacos com a característica de mulheres terem um maior número de doenças crônicas, quando comparadas aos homens, levando ao surgimento de sintomas psiquiátricos e maior probabilidade de receberem prescrições de psicotrópicos.

Na maioria dos relatos o diagnóstico foi baseado somente na avaliação clínica, exames de sangue e urina, e diagnósticos diferenciais. A biópsia foi restrita a 39% dos casos.

Os principais diagnósticos observados foram: reações severas e raras como DRESS (3 casos) e PEGA (2 casos) e reações comuns como exantema maculopapular generalizado (2 casos). Apesar de muitos relatos descreverem situações de risco de vida do paciente, todos evoluíram para um bom prognóstico. Em todos os casos foi necessária a interrupção do medicamento responsável pela reação para a melhora do paciente.

Para padronização do diagnóstico de reações severas, o grupo EuroSCAR desenvolveu um critério de registro de reações adversas cutâneas graves chamado RegiSCAR (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*). Os critérios para registro de DRESS, por exemplo, incluem febre, linfonodos aumentados, achados hematológicos como eosinofilia, presença de linfócitos atípicos, envolvimento cutâneo e envolvimento de pelo menos um órgão interno. A avaliação de diagnóstico diferencial e o tempo de resolução da doença também são considerados (KARDAUN, SIDOROFF, *et al.*, 2007) (KARDAUN, SEKULA, *et al.*, 2013). A validação do diagnóstico de somente 3 das reações severas foi feita pelo sistema RegiSCAR (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*), todas validadas como definitivas. Um dos casos de DRESS não realizou a validação do diagnóstico por RegiSCAR (MARÍN, ORTEGA, *et al.*, 2017). Já para a causalidade das RAMC foi utilizado o algoritmo de Naranjo que classifica as reações em comprovada ou definida, provável, possível e duvidosa. Naranjo foi aplicado apenas para 4 casos, sendo que os 4 foram

classificadas como reações adversas prováveis. Para os relatos que não utilizaram o algoritmo Naranjo, os autores observaram outros aspectos da reação para análise de causalidade, como: relação temporal entre o efeito e a tomada do medicamento, diagnóstico diferencial (descartando outras causas prováveis), os resultados obtidos mediante descontinuação do medicamento e, em um dos casos (EKINCI e GUNES, 2020) a reintrodução do medicamento com a volta da reação cutânea.

Segundo a classificação de Gell e Coombs modificada (REGATEIRO e FARIA, 2016), todas as reações foram tardias pois ocorreram após a primeira hora da ingestão do medicamento. Essa classificação inclui 4 tipos de hipersensibilidade: (1) Imediata ou alérgica, (2) Citotóxica, (3) Por imunocomplexos, (4) Tardia ou retardada/celular. A maioria dos relatos de caso deste trabalho são classificados em hipersensibilidade do tipo 4, também chamada de retardada ou celular pois sua resposta é medida por diversos tipos de linfócitos.

Em mais de 12 casos (mais de 66%), a reação ocorreu em até 30 dias de uso do medicamento (Figura 4.4). Este resultado mostra a importância do acompanhamento dos pacientes de forma muito próxima no primeiro mês, quando iniciam o uso de psicotrópicos ou fazem alteração do medicamento. Todas as reações se manifestaram em até 90 dias após o início do uso do medicamento, à exceção do relato de caso de BOONTAVEEYUWAT, STEYN, et al. (2021), no qual as reações se manifestaram após anos de uso, já que se tratava uma reação de fotossensibilidade, caracterizada pelo desenvolvimento gradual de hiperpigmentação da pele apenas em áreas que ficam expostas ao sol.

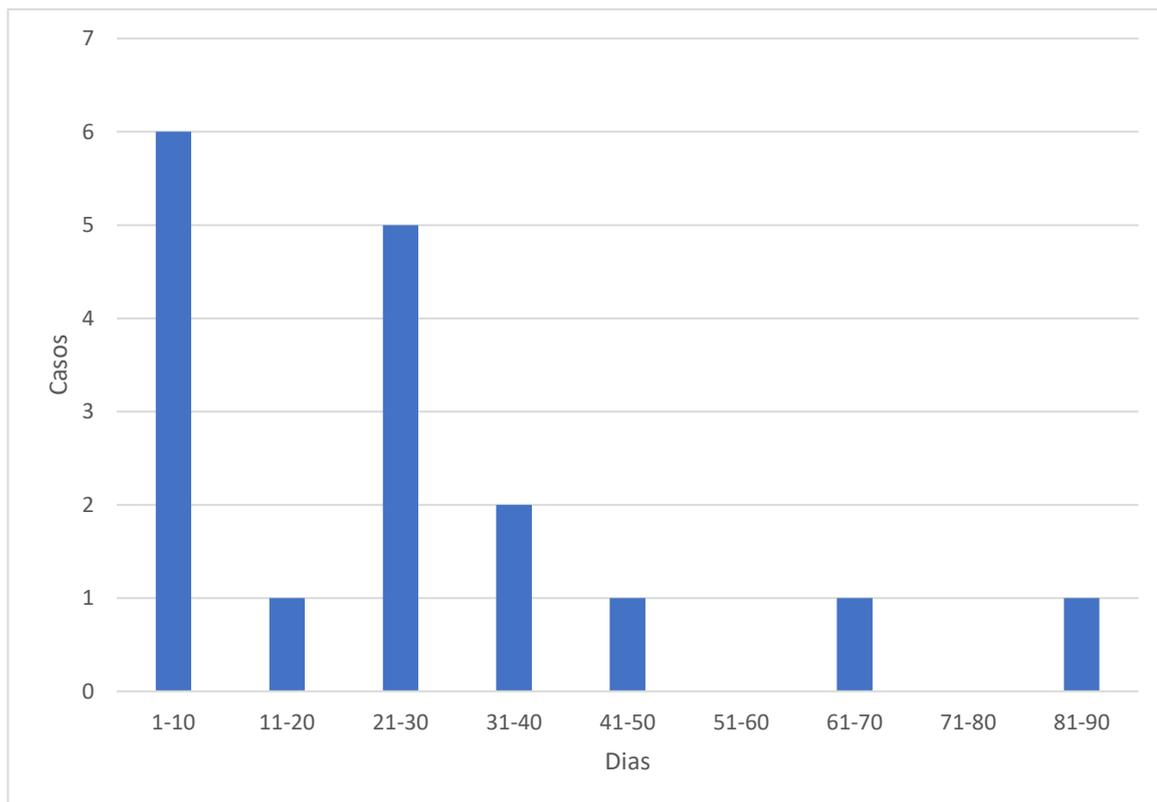


Figura 4.4: Tempo de uso até a reação

A carbamazepina foi o fármaco mais relatado nos casos selecionados (8 casos, correspondente a 44%). A incidência de casos relacionados aos demais fármacos foi muito menor, com somente dois relatos relacionados ao ácido valpróico, dois à gabapentina e dois ao levetiracetam. Cada uma dos demais fármacos contou com somente um relato cada (Figura 4.5).

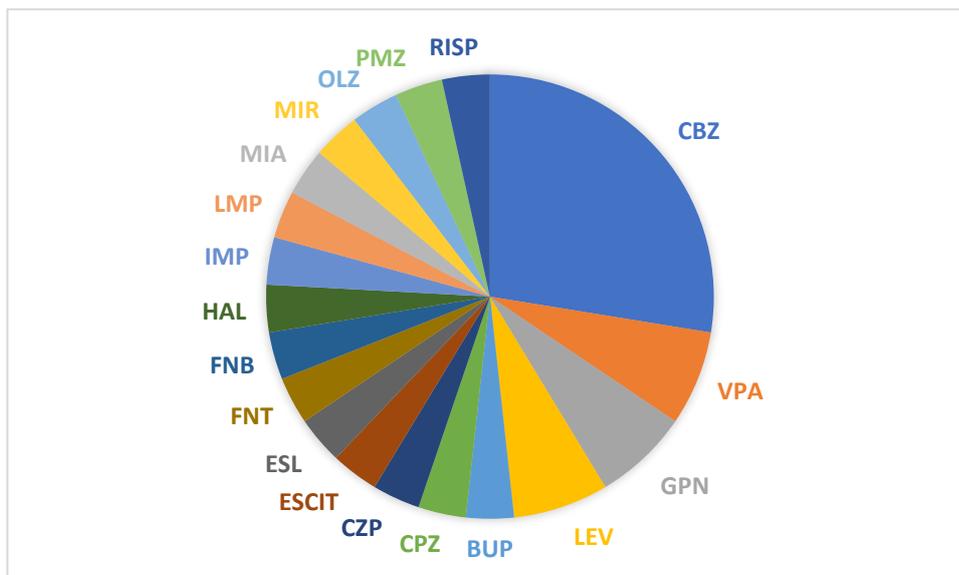


Figura 4.5: Fármacos responsáveis pelas reações

Dentre os 8 relatos de casos com o uso de carbamazepina, 5 casos (62,5%) estão relacionados ao diagnóstico de doenças severas e raras como DRESS, PEGA e vasculite induzida por drogas. Em somente um dos casos graves (PEGA) a carbamazepina não esteve envolvida (LEVY, SLOWEY e SCHULDER, 2017).

A carbamazepina é bastante empregada na prática clínica, mesmo que as evidências relatem que 3 a 10% dos pacientes desenvolvam reações de hipersensibilidade cutânea, desde exantema maculopapular leve até reações graves como SSJ, NET, PEGA e DRESS (NICOLETTI, BARRETT, *et al.*, 2019). Ela é prescrita, dentre outros, para epilepsia, neuralgia do trigêmeo e transtorno bipolar, indicações também encontradas nos relatos de caso deste trabalho. Seu vasto uso para tratamento da epilepsia está relacionado não só pelo fato de ser uma droga antiga, bem estabelecida e de baixo custo, mas principalmente por ter as melhores evidências. Uma revisão atualizada (2022), realizada pela Cochrane Database of Systematic Reviews, avaliou 12 DAEs usados como monoterapia no tratamento da epilepsia em crianças e adultos. As evidências indicam que a carbamazepina e a lamotrigina são opções de primeira linha para tratamento de indivíduos com convulsões de início focal. O levetiracetam também pode ser usado como primeiro tratamento. Já para indivíduos com convulsões tônico-clônicas generalizadas o valproato de sódio é indicado como tratamento de primeira linha (NEVITT, SUDELL, *et al.*, 2022). Os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas brasileiras também

consideram a carbamazepina como tratamento de primeira linha para adultos e crianças com epilepsia focal (BRASIL, 2018).

Outro ponto a salientar é a possibilidade da ocorrência de reações cruzadas/sensibilidade cruzada entre a carbamazepina e outros anticonvulsivantes. Segundo HYSON e SADLER (1997) existe o reconhecimento das sensibilidades cruzadas, porém há uma escassez de informação na literatura quanto a frequência dessas reações e quais DAEs estão envolvidos. Talvez isso explique o fato de encontrarmos 4 relatos de caso de reação cruzada (LAVENANT, ROUE, *et al.*, 2017) (FATHALLAH, LADHARI, *et al.*, 2017) (FINELLI, CUSTÓDIO, *et al.*, 2018) (SAKURADA, KOZARU, *et al.*, 2018) que foram discutidas pelos autores e um relato (MANOHARAN, KUMAR, *et al.*, 2019) que, mesmo não afirmado pelo autor, provavelmente também tratava-se de uma sensibilidade entre a carbamazepina e fenitoína. HYSON e SADLER (1997) encontraram uma taxa de 40-58% de reações cruzadas envolvendo o uso desses dois anticonvulsivantes.

Síndromes como a DRESS tem características de causar recaídas e o paciente deve ser rigorosamente monitorado durante todo o tratamento. Após cessar o uso da carbamazepina, a escolha do novo tratamento deve ser criteriosa, não só pelo potencial de reatividade entre anticonvulsivos aromáticos e não aromáticos, como também por uma neossensibilização por substâncias químicas e drogas estruturalmente não relacionadas à carbamazepina. Existem outros tratamentos alternativos para Transtorno bipolar tipo I que podem ser usados como primeira escolha, no lugar da carbamazepina.

São necessários mais estudos relacionados às reações cruzadas entre DAEs aromáticos e não aromáticos como também com outras classes, como antipsicóticos. Este foi o caso relatado por SAKURADA, KOZARU, *et al.* (2018) em que um paciente desenvolveu uma reação alérgica exacerbada à clorpromazina devido a uma sensibilização pela carbamazepina.

Fatores de predisposição genética são fortemente associados a RAMC, como antígeno leucocitário humano polimórfico (HLA), que foi abordado aqui em 4 estudos. Os HLA estão envolvidos em condições patológicas das reações pois apresentam antígenos às células T e induzem uma resposta imune específica (JANTARAROUNGTONG, TEMPARK, *et al.*, 2021).

Um estudo caso-controle brasileiro (TANNO, 2014), realizado em São Paulo, analisou o polimorfismo genético de pacientes com hipersensibilidade à DAE. Foram avaliados 506 pacientes e 55 destes tiveram reações de hipersensibilidade à antiepiléticos, como DRESS, SSJ e exantema maculopapular. Os pacientes eram de etnia mista. O estudo apontou uma associação significativa do alelo HLA-B*1502 com os casos de hipersensibilidade à DAE, porém nenhuma associação com HLA-A*3101. O autor aponta para a necessidade de técnicas de genotipagem para prevenir tais reações no Brasil, tal qual já realizado em países do sul da Ásia.

Por fim, destaco um relato de caso de grande interesse. LAVENANT, ROUE, *et al.* (2017) apresentou um caso raro de DRESS envolvendo a carbamazepina em uma criança. O paciente teve várias complicações no decorrer da doença como síndrome nefrótica, agravamento da colite e insuficiência hepática. O diagnóstico foi de difícil compreensão pois a presença de agranulocitose, vista nesse caso, é raramente associada à DRESS. Além disso, o paciente apresentou ausência de um dos critérios para a doença, que é a hipereosinofilia. Após vários testes para diagnóstico diferencial, foi realizado um mielograma que apresentou aumento de eosinófilos em 20%, compatível com DRESS. DRESS foi validado como diagnóstico definitivo (RegiSCAR 7/9). Após cessar a carbamazepina, juntamente com tratamento de corticosteróides sistêmicos, o paciente teve boa evolução e não apresentou sequelas. Este é um caso que traz informações relevantes aos pediatras em relação ao diagnóstico das reações cutâneas adversas severas em crianças.

5. Conclusões

As reações adversas medicamentosas cutâneas devido ao uso de psicotrópicos manifestam-se com diversas apresentações clínicas e com diferentes graus de severidade, desde simples erupções cutâneas até sintomas potencialmente fatais.

A carbamazepina foi o medicamento mais relatado nestes casos, provavelmente por ela ser o medicamento de primeira escolha para o tratamento da epilepsia segundo as diretrizes clínicas utilizadas para tomada de decisão dos profissionais da saúde.

Os resultados deste estudo demonstram que as validações, tanto do diagnóstico quanto da causalidade das reações, ainda são bastante escassas, o que de certa forma prejudica o valor dos dados apresentados nos relatos de caso.

As reações cruzadas entre anticonvulsivantes ainda são escassas. A apresentação da segunda reação adversa ao medicamento geralmente é mais severa e com maior risco de vida ao paciente, por isso a escolha do medicamento substituto é determinante.

Para a maior parte dos pacientes, interromper o tratamento não é uma opção, portanto devem-se buscar alternativas para a substituição rápida do fármaco responsável pela reação por outro que não lhes sejam prejudiciais. Atualmente faltam diretrizes para o tratamento dos casos mais graves das reações adversas a medicamentos, normalmente restritos à interrupção do medicamento responsável pela reação, manejo dos sintomas e suporte à vida.

A farmacogenômica tem-se mostrado uma alternativa promissora na prevenção de potenciais reações causadas por psicotrópicos, notadamente a carbamazepina. Isso, aliado ao desenvolvimento e administração de novos tipos de medicamentos, traz novos desafios aos profissionais da saúde e esperança àqueles que necessitam deste tipo de tratamento.

REFERÊNCIAS

- ADLER, N. R. et al. Recent advances in the understanding of severe cutaneous adverse reactions. **British Journal of Dermatology**, v. 177, n. 5, p. 1234-1247, Novembro 2017.
- AZAMBUJA, R. D. Dermatologia integrativa: a pele em novo contexto. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 75, n. 4, p. 393-420, Julho-Agosto 2000.
- BERNARDO, A. F. C.; DOS SANTOS, K.; DA SILVA, D. P. Pele: Alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em Foco**, n. 11, 2019.
- BOONTAVEEYUWAT, E. et al. Tricyclic antidepressant-induced photosensitivity; A case report and systematic review. **Photodermatol, Photoimmunol & Photomedicine**, v. 38, n. 2, p. 112-122, Agosto 2021.
- BRASIL. **Portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018**. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília. 2018.
- CHAWLA, N.; KUMAR, S.; BALHARA, Y. P. S. Olanzapine-induced Skin Eruptions. **Indian Journal of Psychological Medicine**, v. 39, n. 4, p. 537-538, Julho-Agosto 2017.
- CURTIS, L.; HALLAHAN, B.; BYRNE, F. A clozapine-induced hypersensitivity reaction. **Irish Journal of Psychological Medicine**, v. 37, n. 2, p. 122-125, Junho 2020.
- DA SILVA, J. D. T.; MÜLLER, M. C. Uma integração teórica entre psicossomática, stress e doenças crônicas de pele. **Estudos de Psicologia**, Campinas, v. 24, n. 2, p. 247-256, Abril-Junho 2007.
- DA SILVA, L. M. et al. Sweet syndrome-like cutaneous drug reaction. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 6, p. 858-860, Novembro-Dezembro 2017.
- DO PRADO, M. A. M. B.; FRANCISCO, P. M. S. B.; BARROS, M. B. D. A. Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos e idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 4, p. 747-758, Outubro-Dezembro 2017.
- DOMANSKY, C. R.; BORGES, L. E. **Manual para prevenção de lesões de pele. Recomendações baseadas em evidências**. 1. ed. [S.l.]: Rubio, 2012.
- EKINCI, O.; GUNES, S. Risperidone-induced bruise-like rash in a child. **Annals of Saudi Medicine**, v. 40, n. 5, p. 436-438, Setembro-Outubro 2020.
- ENSINA, L. F. et al. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, v. 32, n. 2, p. 42-47, 2009.

ERNST, J. ; RYBA, D. Gabapentin-induced eczematous drug eruption of the bilateral foot. **The Foot**, v. 37, p. 45-47, Dezembro 2018.

FATHALLAH, N. et al. Vasculitis induced by phenobarbital with cross-reactivity to carbamazepine. **Thérapies**, v. 72, n. 3, p. 2387-389, Junho 2017.

FERNANDES, C. S. E. et al. Psychotropic use patterns: Are there differences between men and women? **PLOS ONE**, v. 13, n. 11, nov. 2018.

FINELLI, E. et al. Patch testing in a case of eslicarbazepine and carbamazepine induced cutaneous reaction. **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, v. 50, n. 5, p. 229-231, Setembro 2018.

FORTES, T. M. L.; SUFFREDINI, I. B. Avaliação de pele em idoso: revisão da literatura. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 32, n. 1, p. 94-101, 2014.

GREIL, W. et al. Cutaneous adverse drug reactions to psychotropic drugs and their risk factors - a case-control study. **The journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 111-121, Janeiro 2019.

HOU, W.-S. et al. Carbamazepine-induced DRESS Syndrome: A Rare Delayed Hypersensitivity Reaction. **Journal of Psychiatric Practice**, v. 28, n. 2, p. 166-169, Março 2022.

HYSON, C.; SADLER, M. Cross Sensitivity of Skin Rashes with Antiepileptic Drugs. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 24, n. 3, p. 245-249, Agosto 1997.

JANTARAROUNGTONG, T. et al. Genotyping HLA alleles to predict the development of Severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs): state-of-the-art. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 17, n. 9, p. 1049-1064, 2021.

JANTARAROUNGTONG, T.; TEMPARK, T. Genotyping HLA alleles to predict the development of Severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs): state-of-the-art. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 17, n. 9, p. 1049-1064, Julho 2021.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Pele e anexos. *Histologia Básica*. [S.l.]: [s.n.], v. 9, 2004. p. 303-309.

KARDAUN, S. H. et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? **British Journal of Dermatology**, v. 156, n. 3, p. 609-611, Março 2007.

KARDAUN, S. H. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. **The British journal of dermatology**, v. 169, n. 5, p. 1071-1080, Novembro 2013.

- KAY, L. et al. Eslicarbazepine acetate as a therapeutic option in a patient with carbamazepine-induced rash and HLA-A*31:01. **European Journal of Epilepsy**, v. 47, p. 81-82, Abril 2017.
- KONTOANGELOS, K.; ECOMOMOU, M.; PAPAGEORGIU, C. Ankle edema after administration of selective serotonin reuptake inhibitors. **Mental Illness**, v. 10, n. 1, p. 7364, Junho 2018.
- LAVENANT, P. et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et agranulocytose, une association rare. **Archives de Pédiatrie**, v. 24, n. 8, p. 752-756, Agosto 2017.
- LEVY, Z. D.; SLOWEY, M.; SCHULDER, M. Acute generalized exanthematous pustulosis secondary to levetiracetam and valproic acid use. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 35, n. 7, p. 1036.e1-1036.e2, Julho 2017.
- LOW, E. et al. How good is the evidence that cellular senescence causes skin ageing? **Ageing Research Reviews**, v. 71, p. 1568-1637, Setembro 2021.
- MACHOÑ, N. et al. Cutaneous Adverse Drug Reactions (CADRs)—Statistical Analysis of the Causal Relationship between the Drug, Comorbidities, Cofactors, and the Cutaneous Reaction - A Single-Centered Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 13, Julho 2022.
- MANOHARAN, A. et al. HLA-B*5701 and HLA-B*5801 in an Indian patient with anti-epileptics induced cutaneous adverse drug reactions. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, p. 599-601, Janeiro 2019.
- MARÍN, J. A. et al. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por carbamazepina. **Biomédica**, v. 37, n. 2, p. 150-157, Junho 2017.
- NEVITT, S. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2022.
- NEWMAN, A. J. et al. Cutaneous pseudolymphoma secondary to gabapentin. **BMJ Case Reports**, Outubro 2018.
- NGUYEN, C. ; MILLER, D. D. Serum sickness-like drug reaction: two cases with a neutrophilic urticarial pattern. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 44, n. 2, p. 177-182, Fevereiro 2017.
- NICOLETTI, P. et al. Shared Genetic Risk Factors Across Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 106, n. 5, p. 1028-1036, Novembro 2019.
- OH, D. A. Q. et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: Epidemiology, clinical course, and treatment outcomes of patients treated in an Asian academic medical center. **Journal of The American Academy of Dermatology**, v. 14, n. 3, p. 1-6, Fevereiro 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Segurança dos Medicamentos. Um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos.**

Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília, p. 18. 2005.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **La repercusión de la COVID-19 en los servicios para los trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias psicoactivas en la Región de las Américas: resultados de una evaluación rápida.** Organización Panamericana de la Salud. [S.I.], p. 18. 2020.

REGATEIRO, F.; FARIA, E. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Revista Portuguesa de Imunoalergia**, v. 24, n. 2, p. 63-78, 2016.

SAKURADA, K. et al. Allergy to chlorpromazine and valproic acid following carbamazepine hypersensitivity in a patient with an HLA-B*4601 allele. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 14, p. 1139-1142, Maio 2018.

SIMÃO, D.; DA ROSA, P. V.; DEUSCHLE, V. C. K. N. **Consmetologia Aplicada I.** [S.I.]: [s.n.], 2018.

SUKASEM, C. et al. Association between HLA-B Alleles and Carbamazepine-Induced Maculopapular Exanthema and Severe Cutaneous Reactions in Thai Patients. **Journal of Immunology Research**, Janeiro 2018.

TANNO, L. K. **Estudo de associação de fatores genéticos em indivíduos com reações de hipersensibilidade tardia induzida por anticonvulsivantes aromáticos.** Tese (Doutorado em Alergia e Imunopatologia) - Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo. São Paulo. 2014.

TASSINARY, J. Raciocínio clínico aplicado à estética facial. [S.I.]: Estética experts, 2019. p. 32-42.