

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LUÍSA VERRAS PORTUGAL
ROBERTA SALLES GIL KHALIL

**DRESS EM USO DE ALOPURINOL EM IDOSOS -
UM RELATO DE CASO**

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LUÍSA VERRAS PORTUGAL
ROBERTA SALLES GIL KHALIL

**DRESS EM USO DE ALOPURINOL EM IDOSOS -
UM RELATO DE CASO**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Dr. Bruno Eduardo Moraes Nunes

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LUÍSA VERRAS PORTUGAL
ROBERTA SALLES GIL KHALIL

**DRESS EM USO DE ALOPURINOL EM IDOSOS -
UM RELATO DE CASO**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho à Deus que nos concedeu a possibilidade de cursar Medicina.

Dedicamos a nossa família que sempre nos apoiou nessa jornada exaustiva.

Dedicamos aos nossos amigos que tornaram o caminho muito mais fácil.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pela oportunidade de cursar Medicina e fazer disso nossa missão na vida.

Agradecemos a nossa família por todo apoio, emocional e financeiro, durante a caminhada. Sem eles, nada do que vivemos até aqui teria sido possível.

Agradecemos aos nossos amigos do G4/G2 que tornaram o caminho mais leve, divertido e inesquecível.

Agradecemos ao nosso orientador, Dr. Bruno Eduardo, que nos orientou na confecção desse trabalho e que nos inspira a sermos cada vez melhores.

Agradecemos a professora Raquel pelas aulas que nos ajudaram a escrever este trabalho.

Agradecemos aos demais professores que contribuíram enormemente para a nossa formação médica.

EPÍGRAFE

"Quando você quer alguma coisa, todo o universo conspira para que você realize o seu desejo."

Paulo Coelho

"Os limites do possível só podem ser definidos indo além do impossível."

Arthur C. Clarke

"Daqui a vinte anos, você estará mais desapontado com as coisas que você não fez do que com aquelas que você fez, então desatraque e navegue para longe do porto seguro, aproveite os ventos da troca em seu caminho. Explore, sonhe, descubra."

Mark Twain

"Você nunca sabe a força que tem, até que a sua única alternativa é ser forte."

Johnny Depp

"Determinação coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso.
Se estamos possuídos por uma inabalável determinação conseguiremos superá-los.
Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho. "

Dalai Lama

RESUMO

Introdução: A síndrome Reação a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos - DRESS- é um tipo de farmacodermia que, no presente trabalho, ocorre a partir do uso de Alopurinol e inclui uma série de apresentações clínicas. **Objetivos:** Definir a doença, suas manifestações clínicas e tratamento, a fim de difundir conhecimento sobre o tema entre profissionais de saúde, minimizando desfechos fatais. **Métodos:** Com base em um relato de caso, foi realizada uma revisão literária de artigos sobre o assunto em bases científicas nacionais e internacionais, dos quais foram selecionados os que abrangiam a temática de maneira específica, bem como aqueles cujo texto estava completo e de acordo com intervalo em anos de publicação e idiomas pré-determinados. **Resultados:** O relato de caso discorre sobre uma paciente, feminina, idosa com múltiplas comorbidades e consequentemente submetida a uma polifarmácia, que desenvolve uma farmacodermia em virtude do uso de Alopurinol. **Conclusões:** A prescrição criteriosa dos medicamentos, principalmente em idosos, é crucial, pois a maioria deles já faz uso de diversos fármacos, o que aumenta o risco do desenvolvimento de reações adversas e, entre elas, encontram-se as farmacodermias como as mais frequentes. **Palavras-chave:** “DRESS”, “Farmacodermia”, “Alopurinol”, “Idosos”;

ABSTRACT

Background: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome - DRESS- is a type of pharmacoderma that, in the present work, occurs from the use of Allopurinol and includes a number of clinical presentations. **Objective:** Define the disease, its clinical manifestations, and treatment in order to spread knowledge about the subject among health professionals, minimizing fatal outcomes. **Method:** Based on a case report, a literature review of articles on the subject was carried out in national and international scientific databases, from which those that covered the theme in a specific way were selected, as well as those whose text was complete and according to the interval in years of publication and predetermined languages. **Results:** The case report is about an elderly female patient with multiple comorbidities and consequently a polypharmacy, who develops pharmacoderma due to the use of allopurinol. **Conclusions:** The careful prescription of drugs, especially in the elderly, is crucial, because most of them already use several drugs, which increases the risk of developing adverse reactions and, among them, pharmacoderma are the most frequent. **Keywords:** "DRESS", "Pharmacoderma", "Allopurinol", "Elderly";

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

“Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms” (DRESS)

Reações adversas a medicamentos (RAM).

Organização Mundial de Saúde (OMS)

Sistema Único de Saúde (SUS)

Herpes Vírus Humano tipo 6 (HHV-6)

Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)

Epstein Baar Virus (EBV)

Hemoglobina (Hb);

Hematócrito (Hto);

Hemácias (Hem);

Volume Corpuscular Médio (VCM);

Hemoglobina Corpuscular Média (HCM);

Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM);

Transaminase Pirúvica (TGP);

Transaminase Oxalacética (TGO);

Fosfatase Alcalina (FA);

Gamaglutamiltransferase (GGT);

Tiroxina livre (T4 livre);

Hormônio estimulador da tireoide (TSH);

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	16
3 – OBJETIVOS	17
4 – MATERIAL E MÉTODOS	18
5 – RESULTADOS	19
6 – DISCUSSÃO	21
7 – CONCLUSÃO.....	25
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
9- ANEXOS.....	28
9.1 ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	28



1 – INTRODUÇÃO

Com o avançar das pesquisas, houve o surgimento de diversos medicamentos que permitiram a abordagem terapêutica de variadas doenças, o que facilitou o tratamento e a prevenção de múltiplas condições clínicas. Entretanto, sabe-se que o uso e a prescrição de medicamentos vêm sendo realizados de forma indiscriminada, principalmente em idosos, visto que eles estão expostos a maior número de comorbidades e, portanto, a um grande número de fármacos. Dessa forma, os idosos tornam-se mais susceptíveis às reações adversas a medicamentos (RAM). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo RAM é toda reação nociva e indesejada que se apresenta após a administração de drogas em doses habituais, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ¹. Entre as RAM mais frequentes e geralmente não previsíveis estão as farmacodermias que respondem por 10% a 30% das RAM relatadas, com incidência estimada de 0,25% na população em geral. ²

Um outro ponto é o fato de que as farmacodermias são pouco conhecidas entre os profissionais de saúde, o que torna a patologia subdiagnosticada e tratada de forma equivocada. Um dos fatores que contribuem para isso é o despreparo dos médicos generalistas presentes, em geral, na Atenção Primária, o que nos traz uma preocupação em relação ao manejo clínico dessa doença, pois há a possibilidade de desenvolvimento de desfechos fatais. Sendo assim, podem comprometer a qualidade de vida, promover sequelas irreversíveis e até levar à morte. Isso ocorre porque a formação atual da maioria dos estudantes de Medicina é focada na especialidade a ser seguida e não na atenção integral ao paciente. De acordo com o Conselho Federal de Medicina, 6 a cada 10 médicos no Brasil possuem pelo menos um título de especialista e isso reflete a realidade de muitos médicos em formação que direcionam o conhecimento adquirido durante a faculdade para especialidade. ³

Além disso, tal situação ocorre em contraponto ao que a Política Nacional de Atenção Básica propõe, uma vez que a atenção primária deve funcionar como o contato preferencial dos usuários, a principal porta de entrada no Sistema Único de Saúde (SUS). Orienta-se pelos princípios do SUS como universalidade, acessibilidade, vínculo, continuidade do cuidado, integralidade da atenção, responsabilização, humanização, equidade e participação social. ^{4,5}

Ademais, farmacodermia é uma alteração indesejada na estrutura ou função da pele, seus apêndices ou nas membranas mucosas, causada por medicamentos, com ou sem envolvimento sistêmico, podendo ser autolimitada ou grave ^{2,6}. As farmacodermias graves são definidas como as que necessitam de atendimento hospitalar, resultam em incapacidade persistente ou significativa e apresentam potencial risco de óbito.⁶ Estas são formas menos comuns e potencialmente fatais, de hipersensibilidade tardia, que respondem por 2 a 7% dos casos, como a Síndrome de Stevens Johnson (SJS), a necrólise epidérmica tóxica (NET) e as RAM com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). ²

De acordo com Coombs e Gell, as reações de hipersensibilidade imunomediadas podem ser classificadas de I a IV. A reação do tipo I é aguda, imediata e surge quando o alérgeno se liga à IgE pré-formada nos mastócitos, levando à degranulação (exocitose) e liberação de mediadores (histamina, prostaglandinas e leucotrienos), resultando em vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Estes mecanismos são responsáveis pela urticária, angioedema e anafilaxia.⁶ A reação do tipo II envolve a ligação de anticorpos a antígenos da superfície de vários tipos celulares. Os anticorpos podem ser da classe IgG ou IgM. Na reação do tipo III, há formação de imunocomplexos (anticorpos IgG ligados a antígenos), com ativação de neutrófilos, dano endotelial e extravasamento de eritrócitos. ⁶

As reações de hipersensibilidade do tipo IV correspondem a maioria das farmacodermias, mediadas por linfócitos T CD4+ e CD8+ ⁶. Podem ser subdivididas entre os tipos IVa a IVd. O tipo IVb corresponde a resposta imune tipo Th2, com a participação de citocinas IL-4, IL-13 e IL-5, promovendo a expansão de células B e ativação de plasmócitos, que produzem IgE e IgG. Este tipo de reação pode ser visto nos exantemas e no DRESS. ⁶

Este tipo de reação é observado com o uso de anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina e fenobarbital), sulfonamidas, alopurinol, sais de ouro, dapsona, sulfasalazina, talidomida, lamotrigina, bloqueadores dos canais de cálcio, ranitidina, mexiletina, sorbinil, dipirona e drogas utilizadas no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) como oindinavir, nevirapina e zalcitabina ^{6,7}.

Esta síndrome inclui como manifestações clínicas: erupção cutâneo-mucosa extensa, febre, linfadenopatia, hepatite, alterações hematológicas com eosinofilia e linfócitos atípicos, e pode envolver outros órgãos com infiltração eosinofílica como os rins, coração, pulmões e pâncreas. Este envolvimento multivisceral diferencia DRESS de outras reações da pele a drogas comuns.⁶ Outra característica única desta síndrome é o seu desenvolvimento tardio em relação ao período de introdução da droga causadora, podendo variar de 2 a 6 semanas a 3 meses, e a possível persistência ou piora apesar da retirada da droga causadora.⁶

Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo abordar um relato de caso de DRESS em idoso em uso de alopurinol que motivou diagnóstico e tratamento no serviço de Dermatologia em um ambulatório de ensino da Universidade do Grande Rio- Policlínica e Centro de Estética Duque de Caxias- PDC- Saúde. Espera-se, portanto, que a divulgação do caso proposto contribua de alguma forma para a difusão do conhecimento sobre a doença entre os estudantes de Medicina e profissionais da saúde, a fim de alertar sobre as possíveis gravidades relacionadas ao uso do alopurinol e seu manejo clínico adequado, na tentativa de minimizar os desfechos desfavoráveis.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

A síndrome Reação a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos derivada do termo “Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms” (DRESS), inicialmente foi descrita em 1930 em um grupo de pessoas que faziam uso de anticonvulsivantes, especificamente a fenitoína ⁸. Vários sinônimos foram sendo utilizados ao longo dos anos, sendo a maioria deles referindo-se às drogas envolvidas na reação, como síndrome de dapsona, síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol ou síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes. ⁷

Em 1950, foi registrado um caso de febre, hepatite e dermatite esfoliativa em um paciente que fazia uso de fenitoína, que foi denominado como hipersensibilidade à Dilantina. Com o passar dos anos, esta reação cutânea foi denominada de pseudolinfoma, por ter semelhanças clínicas e histológicas com o linfoma. A partir disso, diversos nomes surgiram para definir esta síndrome, porém somente em 1996 que Bocquet et al propuseram o termo DRESS como forma de distinguir melhor de outras reações adversas cutâneas a medicamentos não associada com eosinofilia. Em 1998, no Japão, observaram uma relação da doença com a reativação do Herpes Vírus Humano tipo 6 (HHV-6), foi quando propuseram a denominação de Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS).⁸ Atualmente, ainda é um tema de difícil definição devido à complexidade de suas manifestações clínicas e sua particularidade de apresentações nos pacientes.

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

Descrever a farmacodermia do tipo DRESS, ressaltando suas manifestações clínicas, seus diagnósticos diferenciais e tratamento.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1. Informar, aos profissionais de saúde, sobre DRESS, a fim de facilitar o reconhecimento da afecção e o tratamento adequado;

3.2.2. Demonstrar que, através do diagnóstico precoce, os danos aos pacientes diagnosticados com DRESS, assim como os desfechos fatais, podem ser evitados;

4 – MATERIAIS E METÓDOS

O presente trabalho irá abordar um relato de caso acompanhado no ambulatório de Dermatologia no PDC Saúde – Duque de Caxias baseado na anamnese do prontuário número 1254 da paciente E. R. P. supervisionada pelo Dr. Bruno Eduardo Morais Nunes, professor do curso de Medicina da Universidade do Grande Rio- Unigranrio. A paciente assinou um termo de consentimento para a publicação das informações no relato de caso. A seleção de artigos foi realizada nas bases de dados científicas UptoDate[®], Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico contemplando todos os tipos de artigos científicos. Os termos utilizados nas buscas foram “farmacodermia”, “DRESS”, “DRESS alopurinol”, “Severe cutaneous adverse drug reactions”, “Adverse cutaneous drug reactions”. A filtragem utilizou como critérios: tempo de publicação entre os anos de 2004-2020, disponibilidade de texto integral, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Para embasamento bibliográfico e estudo do tema em questão, foram selecionados 27 artigos ao total, e após a leitura inicial, foi realizada a triagem de 18 artigos. Foram descartados 6 artigos devido ao ano de suas publicações estar fora do intervalo estabelecido para o trabalho, forma de abordagem sem correspondência com a demanda proposta pelo tema e inacessibilidade aos artigos completos.

5 –RELATO DE CASO

O presente trabalho irá abordar um relato de caso acompanhado no ambulatório de Dermatologia no PDC Saúde – Duque de Caxias de uma paciente feminina, 73 anos, diabética, hipertensa, dislipidêmica, coronariopata, em uso de Losartana, Nifedipino, Hidralazina, Carvedilol, Monocordil, AAS, Sinvastatina, Glibenclamida, cuja queixa principal foi o aparecimento de descamação generalizada, associada a anasarca e prurido, bem como febre não aferida e sudorese noturna nas 2 semanas anteriores a consulta, associada à introdução de Alopurinol a prescrição habitual. Ao exame físico, em bom estado geral, normocorada, normohidratada, anictérica, acianótica, eupneica em ar ambiente, afebril ao toque, apresenta descamação furfurácea generalizada, predominantemente em membros e descamação laminar em pés, associada a prurido e edema generalizado, sem outras alterações no exame físico. A hipótese diagnóstica foi DRESS devido ao uso de alopurinol. Foram solicitados exames laboratoriais como ureia, creatinina, transaminases, hemograma completo, radiografia de tórax duas incidências, função tireoideana. Foi prescrito Prednisona (1mg/kg/dia – 2 comprimidos de 40 mg por dia) , Albendazol, Neutrogena Body Care, Desloratadina, suspenso Alopurinol, além de retorno em uma semana para reavaliação.

Ao retornar à consulta médica, os exames laboratoriais mostraram anemia normocítica e normocrômica (Hb 9,4 g/dL / Hto 28.5 % / Hem 2,86 milhões/mm³ / VCM 98 fL / HCM 32.9 pg / CHCM 33 %) e leucocitose (11.000 células/mm³) às custas de eosinofilia (2415 células/mm³), ureia (38mg/dl), creatinina (1 mg/dl), TGP (24 U/L), TGO (18 U/L), FA (146 U/L), GGT (132 U/L), T4 livre (7,8 ng/dl), TSH (3,15 UI/mL), sem alterações na radiografia de tórax. A descamação e o edema apresentaram boa evolução clínica. A partir da união das evidências clínicas, laboratoriais e terapêuticas concluiu-se que a hipótese diagnóstica estava correta. A conduta realizada incluiu manter a suspensão do Alopurinol, além da prescrição de Prednisona, Neutrogena Body Care, Desloratadina e retorno a consulta médica em 15 dias.

Em período interconsultas, paciente apresentou infecção do trato genito-urinário e foi prescrito Amoxicilina-Clavulanato. Após uso do antibiótico, evoluiu com descamação furfurácea e laminar em pés após período de exantema morbiliforme altamente pruriginoso em todo o corpo, associado a dor articular, edema das mãos e febre. No momento da consulta, apresentava-se sem febre, mas mantinha descamação pelo corpo e nos pés, além de prurido. A conduta foi o desmame da Prednisona, a prescrição de Talerc (Epinastina) e manutenção de Neutrogena Body Care.

6 – DISCUSSÃO

De acordo com Bocquet *e cols.*², o diagnóstico de DRESS é estabelecido a partir da presença de pelo menos três critérios: 1) Erupção cutânea à droga; 2) Anormalidades hematológicas: Eosinofilia $> 1.500/\text{mm}^3$ e/ou Presença de linfócitos atípicos; 3) Acometimento sistêmico: Adenopatias (> 2 cm de diâmetro) e/ou Hepatite (elevação das transaminases em pelo menos duas vezes os valores normais) e/ou Nefrite intersticial e/ou Pneumonite intersticial e/ou Cardite.⁹

Em geral, as manifestações ocorrem em cerca de 2 a 6 semanas, podendo ocorrer em até 3 meses após a introdução da medicação⁶. A febre e a erupção cutânea são as primeiras apresentações clínicas de DRESS. Inicia-se como uma erupção morbiliforme, acometendo primeiramente a face, porção superior do tronco e extremidades superiores, com posterior acometimento das extremidades inferiores. A erupção maculopapular vai se tornando mais infiltrada, com edema e acentuação folicular edematosa. Pode ocorrer eritroderma, edema facial, pústulas foliculares e não-foliculares, vesículas e até mesmo bolhas secundárias ao edema da derme.⁶ O edema da face, acentuado em região periorbitária, constitui um alerta ao diagnóstico, podendo ser bem intenso. Eventualmente, instalam-se pequenas pústulas perifoliculares estéreis, bem como pústulas não foliculares. Com o tempo a erupção torna-se purpúrica, acentuadamente nos membros inferiores, e com a resolução ocorre descamação. Outra forma de apresentação é como um quadro de dermatite esfoliativa, associado ao acometimento de mucosas, tal como queilite, erosões, faringe enantematosa e aumento das amígdalas.⁹

Na síndrome, também são observadas várias anormalidades hematológicas como anemia, leucocitose acentuada, eosinofilia em cerca de 30% dos casos e presença de linfócitos atípicos. A leucocitose pode ser elevada, acima até de 50.000 leucócitos/ mm^3 , e o número de eosinófilos pode alcançar valores superiores a 20.000 células/ mm^3 . A eosinofilia acentuada pode determinar envolvimento de órgãos internos com infiltrados pulmonares, choque e

síndrome do desconforto respiratório com hipotensão, miocardite, pericardite, nefrite intersticial potencialmente fatal ou acometimento cerebral, da tireóide e miosite.⁹

O acometimento hepático constitui a manifestação visceral mais comum, sendo a hepatomegalia um achado frequente no exame físico. A hepatite se manifesta, muitas vezes, com elevação isolada das transaminases, porém a insuficiência hepática concorre como a principal causa de mortalidade, com taxas variando de 10% a 38% dos óbitos. A biópsia hepática demonstra granulomas ou infiltrado de eosinófilos, com a reação acompanhada por colestase e necrose de hepatócitos.⁹ Nos casos mais graves, pode ocorrer necrose maciça ou focal disseminada explicando a insuficiência hepática.² O rápido reconhecimento da síndrome e, consequentemente a imediata suspensão da droga, limitam o dano hepático que pode progredir por várias semanas, apesar do afastamento do fármaco, podendo levar meses para se resolver.⁹

A linfadenopatia é comum (cerca de 75% dos casos), frequentemente generalizada e dolorosa, melhorando gradualmente com a retirada da droga. Os linfonodos podem revelar dois tipos de acometimento distintos: um padrão de hiperplasia linfóide benigna com manutenção da arquitetura normal do linfonodo, e outro padrão de aspecto pseudolinfomatoso.⁹

Alguns fatores ambientais também podem exercer papel importante no desenvolvimento de reações a drogas, até gerar apresentações mais graves e persistentes. Verificou-se que ocorre reativação viral em diferentes farmacodermias, principalmente por HHV-6 e por EBV em pacientes com DRESS. Células T ativadas exercem papel importante, mas acredita-se também que o ressurgimento viral com subsequente resposta imune do hospedeiro contra o vírus poderia justificar as manifestações sistêmicas, já que herpes vírus humano pode ser detectado em até 80% dos pacientes. A associação entre DRESS e vírus HHV-6 pode ativar monócitos e linfócitos T CD4 durante a reação alérgica, levando a um despertar viral de um estado de infecção latente, causando maior tempo para recuperação da reação medicamentosa. Nestes pacientes que apresentam reativação de HHV-6, o prognóstico é pior, as recidivas da doença são mais frequentes e o curso é mais prolongado, ocorrendo em média 22 dias após o início da farmacodermia.⁶

Com relação ao tratamento, após a exclusão das causas infecciosas, é baseado no uso dos corticosteróides sistêmicos (dose iguais ou maiores que 0,5 mg/kg/dia de prednisona via oral ou 60 mg de metilprednisolona via endovenosa a cada 6 horas), o que permite melhora acentuada dos sintomas e dos parâmetros laboratoriais. É possível que ocorra recidiva da erupção cutânea e da hepatite à medida que os corticosteróides são diminuídos, e muitas vezes é necessário que a corticoterapia seja mantida por vários meses.⁹

Ao correlacionar os dados citados com as informações do caso clínico, observam-se dois critérios diagnósticos dos três anteriormente citados: erupção cutânea à droga - descamação furfurácea generalizada, predominantemente em membros e descamação laminar em pés- e eosinofilia acima de $1.500/\text{mm}^3$ ($2415/\text{mm}^3$). Além disso, cabe ressaltar que a paciente apresentava elevação de transaminases – FA e GGT- porém sem atingir duas vezes os valores normais, não se enquadrando, portanto, como critério diagnóstico. Além disso, a paciente manifestou os sinais clínicos após 2 semanas do início do uso do medicamento alopurinol, o que corrobora com o curso temporal característico da doença, como também a utilização de um fármaco que proporciona o desenvolvimento da síndrome.

Em relação as alterações muco-cutâneas, estavam presentes inicialmente o exantema morbiliforme pruriginoso que evoluiu com descamação furfurácea em todo o corpo e laminar nos pés associado a edema generalizado. Foram solicitados exames laboratoriais como hemograma completo, função renal e tireoideana, além de transaminases e radiografia de tórax a procura de achados que demonstrassem correlação com DRESS. Os resultados evidenciaram anemia, eosinofilia, aumento de transaminases, tireoidite. A radiografia de tórax, no entanto, não demonstrou alterações compatíveis com presença de infiltrados pulmonares. Com relação aos vírus HHV-6 e EBV, não houve acesso a sorologias que permitissem correlacionar a síndrome DRESS desenvolvida pela paciente com a possível reativação viral. Observa-se também que o tratamento composto por corticoterapia foi feito de maneira adequada na dose recomendada, bem como a suspensão da droga causadora da farmacodermia.

É importante destacar também que a doença cardiovascular e a idade avançada são fatores que podem estar associadas a maior risco de hipersensibilidade a medicação. Sendo

assim, estes fatores podem ter contribuído para o desenvolvimento da síndrome, já que é uma paciente idosa e revascularizada previamente.

Além disso, o metabolismo das drogas também está intimamente relacionado com a capacidade de depuração renal de determinados medicamentos em cada paciente. Assim, a insuficiência renal, por exemplo, pode aumentar a concentração de seus metabólitos e, com isso, gerar maior risco de farmacodermias, bem como o desenvolvimento de quadros mais graves. O poder de biotransformação das drogas também é um ponto a ser considerado, pois, a partir dela geram-se metabólitos imunologicamente reativos, que devem ser metabolizados por enzimas e, caso esta função esteja prejudicada, pode-se constituir um notável determinante no desenvolvimento de reações medicamentosas.⁶ Nesse contexto, observou-se que, apesar da creatinina estar próxima a valores considerados normais, por se tratar de uma paciente idosa, a taxa de filtração glomerular é considerada inferior a de pessoas jovens, o que contribui para menor depuração de fármacos, como o Alopurinol.

Verifica-se, portanto, que a farmacodermia desenvolvida pela paciente em questão ocorreu pelo uso do medicamento Alopurinol, muito associado ao surgimento de DRESS. As manifestações mucocutâneas e as alterações hematológicas encontradas são tidas como critérios da doença, contribuindo assim, para a hipótese diagnóstica. O tratamento proposto com corticoterapia foi adequado e gerou a melhora do quadro clínico, apesar dos fatores de risco que a paciente apresentava como idade avançada, múltiplas comorbidades, polifarmácia e alto risco cardiovascular.

7 – CONCLUSÃO

Pode-se observar, ao longo deste trabalho, que a síndrome DRESS é uma reação adversa aos medicamentos causada por um grupo de fármacos, e um terço dos casos estão relacionados com anticonvulsivantes, além de sulfonamidas e alopurinol, o que pode causar 10-20% de mortalidade. A síndrome é caracterizada por um período de latência que varia de 3 semanas a 3 meses após a introdução do medicamento, e o seu curso é marcado por uma aparente reativação sequencial do herpes vírus humano e subsequente desenvolvimento de doenças autoimunes.⁷

As manifestações clínicas por serem inespecíficas e diversas tornam o diagnóstico desafiador, o que exige uma avaliação criteriosa e sequencial do paciente.¹⁰ O acompanhamento periódico permite a identificação de novos achados no exame físico, assim como a observação da resposta ao tratamento com corticoide. O diagnóstico precoce, a suspensão do medicamento causador da síndrome e a introdução de corticoterapia proporcionam a melhora clínica. Vê-se, dessa forma, que a prescrição dos medicamentos, principalmente em idosos, deve ser realizada de forma criteriosa, pois a maioria deles já faz uso de diversos fármacos, o que aumenta o risco do desenvolvimento de reações adversas e, entre elas, encontram-se as farmacodermias como as mais frequentes.

Desta forma, apesar do acompanhamento breve da paciente acreditamos que através deste veículo conseguimos abordar de maneira mais específica uma patologia complexa e pouco difundida na área médica, relatando seus critérios diagnósticos, manifestações clínicas e laboratoriais e seus possíveis desfechos. Espera-se assim, que tenhamos contribuído para o reconhecimento precoce da afecção e tratamento adequado, pelos profissionais da saúde, a fim de minimizar resultados indesejáveis.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Organização Pan-Americana da saúde. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde; 2011. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf> Acesso em 10 out. 2020
- 2) Castro CF, Teixeira CA, Fernandes NC, et al. **Severe cutaneous adverse reactions to drugs: a case series study**. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. 2020;11(3):0471. DOI: 10.30968/rbfhss.2020.113.0471. Acesso em 10 out. 2020
- 3) CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **6 em cada 10 médicos do Brasil possuem pelo menos um título de especialista**. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=27504:2018-03-19-19-57-24&catid=3. Acesso em: 12 nov. 2020.
- 4) FREITAS, F. H. V. E. J. C. D. FILOSOFIA E SAÚDE: AS ENFERMIDADES DO HOMEM EM HIPÓCRATES E PLATÃO. **Revista CEREUS**, UnirG, Gurupi, TO, Brasil, v. 4, n. 1, p. 2-16, fev. /2012. Disponível em: <http://ojs.unirg.edu.br/index.php/1/article/view/94>. Acesso em: 11 nov. 2020.

- 5) SAÚDE, Ministério Da. PNAB- Política Nacional de Atenção Básica. **Política Nacional de Atenção Básica** , Brasília- DF, v. 1, n. 1, p. 11-110, mai./2012. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/pnab.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2020.
- 6) ROSSI, GABRIELA. ASPECTOS CLÍNICOS E DERMATOSCÓPICOS DAS FARMACODERMIAS. **ASPECTOS CLÍNICOS E DERMATOSCÓPICOS DAS FARMACODERMIAS**. UFRGS, Porto Alegre, v. 1, n. 1, p. 5-36, mai./2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/164904>. Acesso em 26 out.2020
- 7) Criado PR, Criado RFJ, Avancini J, Santi CG. Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) / Síndrome da hipersensibilidade induzida por droga (DIHS): revisão dos conceitos atuais. An Bras Dermatol. 2012;87(3):427-51. Acesso em 06 out. 2020
- 8) Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. 2013 May;68(5):693.e1-14; quiz 706-8. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.033. PMID: 23602182.
- 9) SCIELO BRASIL. **Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II**. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962004000500010>. Acesso em: 10 mai. 2021.
- 10) CLÍNICA MÉDICA 2015. **SÍNDROME DE DRESS INDUZIDA POR ALOPURINOL**. Disponível em: <https://clinicamedica2015.iweventos.com.br/upload/trabalhos/y9GXmcZ63SPZ3JZo3hsPbi5MLVs9.pdf>. Acesso em: 30 mai. 2021.

9- ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Você está sendo convidado (a) para participar do projeto de pesquisa para fins de Trabalho de Conclusão de Curso intitulado **DRESS EM USO DE ALOPURINOL EM IDOSOS - UM RELATO DE CASO**. Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O objetivo deste estudo será o de discutir as características de sua doença em meio científico, em função das particularidades de apresentação de sua doença, metodologia de diagnóstico e tratamento utilizado.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em autorizar a utilização de dados clínicos, laboratoriais, imagens fotográficas e lâminas histológicas de seu caso clínico que se encontram em sua ficha de prontuário no ambulatório da Policlínica PDC Saúde de Duque de Caxias para finalidades científicas (apresentação de trabalhos ou publicação do caso em revista científica como "Relato de caso"), visando ampliar o conhecimento na área.

Não haverá riscos ou benefícios relacionados com sua participação.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão *confidenciais* e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis e alunas **Bruno Eduardo Moraes Nunes, Luisa Verras Portugal e Roberta Salles Gil**, no e-mail robertasalles.gil@gmail.com ou no telefone (21)980853677.

Roberta Salles Gil

Pesquisador Responsável

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO, localizado na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 TELEFONE (21).2672-7733 – ENDEREÇO ELETRÔNICO: cep@unigranrio.com.br

Rio de Janeiro, 11 de novembro de 2021.

Eustáquio Rosa de Paula

Participante da pesquisa