

Reações cutâneas provavelmente atribuídas ao uso de fenitoína e vancomicina

Skin reactions probably attributed to the use of phenytoin and vancomycin

Carla Tozato¹, Márcia de Alcantara², Jacyr Pasternak³

RESUMO

Reações cutâneas são as reações adversas mais comuns atribuídas a medicamentos. A síndrome de Stevens-Johnson ou eritema multiforme é uma reação grave e aguda determinada por medicamentos, especialmente aspirina, fenitoína e vancomicina. Relata-se o caso de uma mulher de 36 anos que desenvolveu a síndrome de Stevens-Johnson e três casos de pacientes que desenvolveram *rash* cutâneo após o recebimento de fenitoína e vancomicina.

Descritores: Reações químicas; Hipersensibilidade; Preparações farmacêuticas/efeitos adversos; Dermatopatias; Fenitoína/efeitos adversos; Vancomicina/efeitos adversos; Relatos de casos

ABSTRACT

Cutaneous reactions are the most common adverse events attributed to medications. Stevens-Johnson syndrome or erythema multiforme is a severe and acute reaction determined by medications, especially aspirin, phenytoin, and vancomycin. The authors report the case of a 36-year-old woman who developed Stevens-Johnson syndrome and three cases of patients who developed skin rash after receiving phenytoin and vancomycin.

Descriptors: Chemical reactions; Hypersensitivity; Pharmaceutical preparations/ adverse effects; Skin diseases; Phenytoin/adverse effects; Vancomycin/adverse effects; Case reports

INTRODUÇÃO

As reações adversas a drogas são complicações relevantes da terapêutica medicamentosa⁽¹⁾. Estima-se que 5 a 15% dos pacientes tratados com algum medicamento desenvolvam reações adversas, sendo que 2 a 3% das reações constituem-se em reações cutâneas⁽²⁾.

As reações cutâneas associadas ao uso de medicamentos costumam ser observadas como um exantema morbiliforme ou maculopapuloso constituindo com

freqüência a forma de apresentação inicial de reações mais graves como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica⁽³⁾.

A incidência de Stevens-Johnson é estimada em cerca de um a três casos por milhão de habitantes ao ano⁽⁴⁾. A síndrome de Stevens-Johnson ou eritema multiforme é uma reação adversa cutânea aguda e grave, que ocorre dentro de uma a duas semanas após o início da terapia medicamentosa. Stevens-Johnson é uma complexa desordem imunológica envolvendo a pele e membrana mucosa e está associada à alta taxa de morbidade e mortalidade. O mecanismo pelo qual a síndrome se manifesta não é claramente esclarecido e uma vez que a reação teve início, ela progride rapidamente e a pele do paciente se assemelha a uma queimadura, sendo o paciente tratado como um grande queimado⁽⁵⁾.

Várias drogas antiepilépticas, incluindo a fenitoína, encontram-se associadas ao desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson⁽⁶⁾.

A terapia medicamentosa com vancomicina, medicamento antibacteriano pertencente à classe dos glicopeptídeos tricíclicos, também está relacionada ao desenvolvimento de reações sistêmicas e cutâneas, dentre elas a síndrome de Stevens-Johnson⁽⁷⁾.

Neste artigo apresentamos relatos de quatro casos de pacientes que desenvolveram *rash* cutâneo após o uso de vancomicina associada à fenitoína, sendo que em um dos casos a paciente desenvolveu um quadro de síndrome de Stevens-Johnson.

RELATO DE CASO

Primeiro caso

Paciente de 36 anos, sexo feminino, foi admitida no hospital com diagnóstico de traumatismo crânio-encefálico

Trabalho realizado no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Farmacêutica, Assistente administrativa do Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo (SP), Brasil.

² Farmacêutica, Responsável técnica do Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo (SP), Brasil.

³ Chefe da Equipe de Infectologia do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Carla Tozato – Rua Maestro Cardim, 769 – Paraíso – CEP 01323-001 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 35052-1121 – e-mail: carla.tozato@beneficencia.org

Data de submissão: 16/11/2006 – Data de aceite: 19/3/2008

e raquimedular após acidente automobilístico. A paciente apresentou quadro de pneumonia aspirativa de difícil tratamento, permanecendo na UTI neurológica por 70 dias. Ela foi tratada com vancomicina: 1 g a cada 12 horas; fenitoína: 100 mg a cada oito horas; meropenem: 1 g a cada oito horas; dipirona: 2 ml a cada seis horas; e fenobarbital: 100 mg uma vez ao dia.

No 23° dia de uso de vancomicina e fenitoína, a paciente apresentou um quadro de eritema polimorfo maior difuso com lesões de boca e típicas lesões palmo plantares, caracterizadas como quadro da síndrome de Stevens-Johnson, com evolução céfalo-caudal do quadro.

A conduta médica foi: a suspensão da vancomicina e fenitoína por serem as drogas mais prováveis de terem causado o surgimento da reação e, como medida de precaução, a dipirona foi substituída por paracetamol. A paciente foi tratada com teicoplanina e, posteriormente linezolida em substituição à vancomicina. Após o décimo dia do início da reação, foi suspenso o fenobarbital.

A reação persistiu por aproximadamente 60 dias com períodos de melhora e recidiva do quadro sendo tratada com hidroxizine: 30 mg a cada seis horas; hidrocortisona: 100 mg a cada seis horas com regressão gradual da dose e tratamento tópico das lesões e imunoglobulina.

Após remissão da síndrome de Stevens-Johnson, a paciente realizou uma cirurgia para colocação de *halo vest* para o tratamento da instabilidade crânio cervical, obtendo alta hospitalar.

Segundo caso

Paciente de 53 anos, sexo masculino, foi admitido no hospital com diagnóstico de oclusão completa de aneurisma de carótida. No 12° dia de uso de fenitoína 100 mg a cada oito horas e segundo dia de uso de vancomicina 1 g a cada 12 horas, o paciente apresentou um quadro de exantema que foi atribuído ao uso da fenitoína, sendo portanto suspenso o medicamento e substituído por fenobarbital 100 mg a cada 12 horas.

No 17° dia de uso da vancomicina, o paciente apresentou um quadro de eritema polimorfo generalizado desencadeado provavelmente devido ao uso da vancomicina. A vancomicina foi suspensa e substituída por teicoplanina. A reação persistiu por 16 dias e foi tratada com hidroxizine 30 mg a cada oito horas e tratamento tópico.

Terceiro caso

Paciente de 53 anos, sexo masculino, com histórico de alcoolismo foi admitido no hospital para tratamento de insuficiência hepática e acidente vascular cerebral.

Apresentou uma piora do quadro neurológico durante a internação, com falência múltipla dos órgãos e sistemas evoluindo a óbito. O paciente fez uso de fenitoína 100 mg a cada oito horas durante dez dias, sendo o medicamento substituído por fenobarbital 100 mg uma vez ao dia. Após o sexto dia de uso do fenobarbital e segundo dia de uso da vancomicina 1 g a cada 12 horas, o paciente apresentou um *rash* cutâneo e lesões na pele predominantemente na região céfalo-cervical e torácica superior. Após dez dias do início do *rash* cutâneo e 12° de uso da vancomicina, o paciente apresentou piora do quadro de farmacodermia e a conduta médica foi: suspensão da vancomicina, início do uso de hidroxizine 10 mg a cada seis horas e tratamento tópico das lesões.

No 19° dia do início do *rash* cutâneo, o paciente apresentou uma piora do quadro de farmacodermia e a conduta médica foi: suspensão do fenobarbital e substituição do medicamento por carbamazepina 200 mg a cada oito horas. Após cinco dias o paciente apresentou melhora do quadro de farmacodermia.

Quarto caso

Paciente de 63 anos, sexo masculino, com história de diplopia e ptose palpebral esquerda que se iniciou após cirurgia de revascularização do miocárdio. Com diagnóstico de tumoração hipofisária, foi admitido no hospital para realizar neurocirurgia para retirada do tumor de hipófise por via transfenoidal. O paciente fez uso de fenitoína 100 mg a cada oito horas durante 16 dias e após o terceiro dia da retirada da fenitoína, o paciente iniciou tratamento com vancomicina 1 g a cada 12 horas por 27 dias, sendo que no 15° dia de uso da vancomicina o paciente desenvolveu um quadro de vasculite e, no 27° dia apresentou um quadro de *rash* cutâneo. Como conduta médica a vancomicina foi suspensa e o paciente foi tratado com hidroxizine 10 mg a cada seis horas e loção tópica apresentando melhora do *rash* cutâneo após 15 dias do início da reação.

DISCUSSÃO

Devido ao potencial de gravidade da síndrome de Stevens-Johnson, a detecção precoce e a suspensão imediata dos medicamentos suspeitos de causarem a reação, são essenciais para redução da morbidade associada à síndrome.

Reações cutâneas graves devido ao uso de vancomicina são incomuns⁽⁷⁾. A ocorrência da síndrome do homem vermelho tem sido relatada após a administração intravenosa da vancomicina em 3 a 11% dos pacientes. Outras reações adversas incluem nefrotoxicidade (5%),

erupção cutânea (2 a 5%), neutropenia (2%) e raramente síndrome de Stevens-Johnson⁽⁸⁾.

Alguns autores têm descrito um aumento do risco de Stevens-Johnson quando a fenitoína é associada à radioterapia, enquanto outros reportam a possibilidade de um aumento de risco quando a fenitoína é associada à corticosteróides^(5-6,9).

Embora existam casos relatados na literatura de reações de natureza cutânea durante o uso da fenitoína e vancomicina usadas isoladamente ou associadas com outros medicamentos ou terapia, como no caso da fenitoína, não se encontram relatos de desenvolvimento de Stevens-Johnson quando a fenitoína e vancomicina são usadas em associação na terapia medicamentosa.

Todos os casos relatados ocorreram em pacientes neurológicos, internados em Unidade de Terapia Intensiva Neurológica, que fizeram uso concomitante ou não de terapia medicamentosa com vancomicina e fenitoína. Devido ao fato de ambos os medicamentos causarem como reação adversa algumas reações de pele como síndrome de Stevens-Johnson, suspeitamos que a associação de fenitoína e vancomicina possa aumentar o surgimento de reações de pele e o risco de Stevens-Johnson.

REFERÊNCIAS

1. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte 1 – Anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *An Bras Dermatol*. 2004;79(4):471-88.
2. Weiss ME, Adkinson NF Jr. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am*. 1998;18(4):731-44.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1272-85.
4. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(7):769-73.
5. Kasper M. Stevens-Johnson syndrome. *Clin J Oncol Nurs*. 2001;5(1):25-6.
6. Gómez-Criado MS, Ayani I, León-Colombo T, Ramos ML, Reneses MJ. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and phenytoin. Factors linked to a higher risk. *Rev Neurol*. 2004;38(11):1056-60.
7. Neugebauer BI, Negron G, Pelton S, Plunkett RW, Beutner EH, Magnussen R. Bullous skin disease: an unusual allergic reaction to vancomycin. *Am J Med Sci*. 2002;323(5):273-8.
8. Koksall I, Aydin K, Çaylan R, Aydin S, Ozoran Y, Reis A et al. Vancomycin-induced lupus erythematosuslike reaction. *Tr J Med Sciences*. 1999;29:591-4.
9. Cutaneous drug reaction case reports: from the world literature. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):63-9.