

## Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos – Parte III

### *Drug Hypersensitivity Reactions - III*

Luis Felipe Ensina<sup>1</sup>, Fátima Rodrigues Fernandes<sup>2</sup>, Giovanni Di Gesu<sup>3</sup>,  
Maria Fernanda Malaman<sup>4</sup>, Maria Letícia Chavarria<sup>5</sup>, Luiz Antonio Guerra Bernd<sup>6</sup>

1. Médico, Mestre em Imunologia pela USP, Prof. Adjunto da Faculdade de Medicina de Santo Amaro (UNISA), Colaborador do Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do HC-FMUSP;
2. Médica, Mestre em Alergia pela Unifesp, Encarregada do ambulatório do Serviço de Alergia do HSPE-SP;
3. Médico, Especialista em Alergia e Imunologia Clínica, Membro do Serviço de Alergia e Imunologia da Santa Casa de Porto Alegre (RS);
4. Médica, Doutora em Medicina pela USP;
5. Médica, Mestre em Imunologia-USP, Prof. Adjunto Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás;
6. Médico, Prof. Titular da Disciplina de Imunologia e Imunopatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Membro do Serviço de Alergia e Imunologia da Santa Casa de Porto Alegre (RS)

Artigo submetido em 16.05.2008, aceito em 21.10.2008.

Nesta Parte de Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos abordamos as graves síndromes caracterizadas por acometimento da pele e mucosas e, seguir, as particularidades das reações observadas nos pacientes infectados pelo HIV.

### Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos – Parte III

#### # Farmacodermias graves

#### Síndrome de Stevens-Johnson

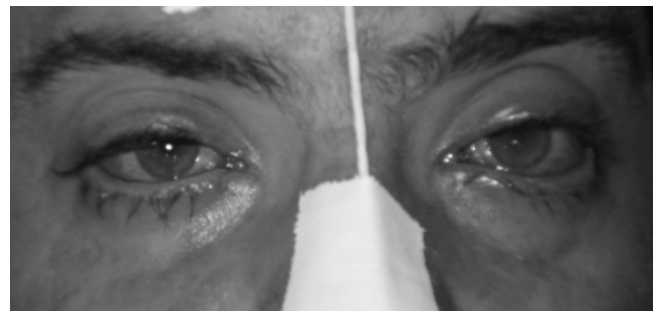
Considera-se o Eritema Multiforme Major, a Síndrome de Stevens-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica como espectros diferentes da mesma doença. A Síndrome de Stevens-Johnson caracteriza-se por acometimento cutâneo e mucoso múltiplo, em especial boca e olhos. É uma doença grave, potencialmente fatal e que afeta preferencialmente crianças e adultos jovens. A maioria dos casos de SJS surge como reação adversa a medicamentos<sup>1</sup>.

A erupção cutânea é precedida por sinais prodrômicos como febre, cefaléia, coriza, mialgia e artralgia em até duas semanas. A pele torna-se pruriginosa ou dolorosa principalmente em dorso e palma das mãos, e planta dos pés, antebraços, face, cotovelos e joelhos. Erosões com membrana de fibrina podem ser observadas em lábios, orofaringe, regiões nasal, conjuntival, vulvar e anal. Em 90% dos casos, surgem bolhas com conteúdo hemorrágico ou purulento que se rompem, deixando áreas erosivas recobertas por crostas vermelho-escuro (figura 1). O descolamento cutâneo promovido pelo rompimento das bolhas não deve ultrapassar 10% da superfície corpórea. Pode haver comprometimento de pulmões, manifestando-se com traqueobronquite até fibrose pulmonar. O comprometimento ocular caracteriza-se por uma fase aguda onde ocorre inflamação intensa de conjuntiva, córnea e limbo, uveíte

anterior, podendo evoluir com formação de membranas e úlceras na córnea (figura 2). Na fase crônica podem ocorrer simbléfaros, triquiase e entrópio ciliar com formação de cicatrizes levando à opacidade corneana e cegueira.



**Figura 1** - Paciente com Síndrome de Stevens-Johnson após uso de dipirona: lesões hemorrágicas que se rompem deixando áreas desnudas.



**Figura 2** - Paciente com comprometimento ocular agudo devido à Síndrome de Stevens-Johnson por ingestão de AINH.

Cerca de 50% dos casos estão associados à exposição a algum medicamento, em especial as sulfas, alopurinol, hidantoína, carbamazepina, fenilbutazona, piroxicam e aminopenicilinas.

Atualmente, a taxa de mortalidade desta síndrome está em torno de 5%. Porém, caso a droga não seja suspensa, a doença pode evoluir para um espectro mais grave, a necrólise epidérmica tóxica<sup>2</sup>.

### **Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)**

Também conhecida como Síndrome de Lyell, representa o extremo de gravidade do eritema multiforme major, quando o descolamento cutâneo ultrapassa 30% da superfície cutânea. Mais de 80% dos casos têm associação com drogas<sup>2</sup>.

As lesões cutâneas iniciais podem ser atípicas, manifestando-se por lesões pápulo-eritematosas disseminadas ou eritema nas pregas cutâneas que rapidamente se estende, seguido de necrose explosiva da pele e desprendimento de grandes retalhos cutâneos, conferindo ao doente o clássico aspecto de um grande queimado (Figura 1). A reepitelização começa logo após a suspensão da droga e dura cerca

de três semanas. Concomitantemente desenvolvem-se lesões em mucosas, febre alta, toxemia intensa, podendo acometer outros órgãos. Os pacientes podem apresentar necrose tubular renal, insuficiência renal aguda, erosões do trato respiratório inferior e gastrointestinal.

Uma complicação rara desta síndrome (SSJ/NET) é o surgimento de lesão hepática caracterizada por icterícia e colestase prolongada, conhecida por Síndrome Ductopênica, onde se observa a destruição de ductos biliares intra-hepáticos<sup>3, 4</sup>. Diante desta complicação o prognóstico torna-se ainda mais sombrio, mesmo com a suspensão do fármaco que iniciou o processo.

A NET difere da síndrome da pele escaldada estafilocócica, por estar relacionada fundamentalmente ao uso de medicamentos. O Sinal de Nikolski (Figura 1), descolamento da epiderme por compressão digital nas proximidades das bolhas, está presente apenas nas áreas envolvidas. O descolamento da epiderme superior a 30%, a distingue da Síndrome de Stevens-Johnson. O desprendimento cutâneo entre 10 e 30% caracteriza uma zona de transição entre Stevens-Johnson e NET<sup>2, 5</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1** - Classificação do espectro EMM / SSJ / NET segundo o grau de comprometimento<sup>5</sup>.

Classificação	EMM	SSJ	SSJ / NET	NET
Descolamento área corpórea (% SAC)	< 10%	< 10%	10 – 30%	> 30%
Comprometimento de mucosas	Sim	Sim	Sim	Sim
Gravidade	Baixa	Moderada	Moderada a grave	Grave
Relação com medicamentos	Baixa	Frequente	Frequente	Alta

EMM: Eritema Multiforme Major

NET: Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson

O prognóstico depende da extensão da necrose cutânea. Podem ocorrer complicações como distúrbios metabólicos, infecção secundária da pele além de estado hipermetabólico e pneumonite intersticial difusa. Também pode ocorrer acometimento do trato gastrointestinal, anemia, neutropenia e plaquetopenia. A principal causa de óbito é sepse. Pelo alto risco de complicações e taxa de mortalidade superior a 30%, sugere-se manter o paciente em unidade de terapia intensiva ou unidade de queimados.

O tratamento da SSJ/NET envolve a retirada de drogas não essenciais, isolamento do paciente, monitorização em unidade de cuidados intensivos, proteção gástrica e anti-coagulação para prevenir fenômenos tromboembólicos. O paciente deve ser considerado como um grande queimado e, portanto, a manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico e aporte nutricional adequado constituem medidas de suporte importantes para a recuperação. Os cuidados locais com

a pele, com debridamentos de tecidos desvitalizados e cobertura antibiótica quando necessário também são fundamentais. Há grande discussão em literatura sobre o uso de corticosteróides. Estes, se indicados, deverão ser utilizados por curto período nas primeiras 48h. O uso prolongado de corticosteróides pode aumentar o catabolismo e o risco de infecções.

Alguns estudos sugerem a utilização de gamaglobulina intravenosa em altas doses no início da NET, o que poderia diminuir a evolução do descolamento cutâneo e a taxa de mortalidade<sup>6-9</sup>. Porém, outros autores relatam pouca ou nenhuma melhora dos pacientes submetidos a essa terapêutica<sup>9-11</sup>. O grupo de Roujeau<sup>12</sup> propõe um escore para estadiamento da doença, a fim de permitir estudos comparativos multicêntricos quanto à eficácia de novos tratamentos (Tabela 2).

**Tabela 2** - Estadiamento e risco de morte segundo o SCORTEN\*<sup>12</sup>

Váriáveis Clínicas	SCORTEN
Necrólise Epidérmica Tóxica	1
Acometimento cutâneo > 10% da SAC	1
Presença de malignidade	1
FC > 120	1
Uréia > 28	1
Glicose > 252	1
Bicarbonato < 20	1

SCORTEN: escore de gravidade para NET

SCORTEN	RISCO DE MORTE
0 a 1	3%
2	12%
3	35%
4	58%
5 a 7	90%

Outras drogas têm sido usadas na tentativa de controlar gravidade desta doença. Há na literatura relatos de casos pontuais com o uso de talidomida e de drogas imunomoduladoras como ciclofosfamida, ciclosporina e ainda, relatos

mais recentes com boa evolução com o uso drogas anti-TNFalfa, porém carecem de maior casuística para elucidação do verdadeiro papel terapêutico<sup>13-15</sup>.

### **Reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)**

A DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) também chamada Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Droga (SHD), é uma reação adversa a medicamentos incomum e potencialmente fatal. Caracteriza-se por acometimento multivisceral grave e eosinofilia. Desenvolve-se de duas semanas até dois meses após o início do uso da medicação, geralmente anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína ou primidona), sulfonamidas, minociclina, alopurinol, diltiazem e ranitidina. Estima-se que ocorra em um para cada 10.000 indivíduos expostos a esses fármacos<sup>2, 16</sup>.

O quadro clínico inicia-se por febre e exantema morbiliforme com progressão céfalo-caudal, evoluindo para lesões infiltrativas, purpúricas e descamativas. As possíveis vesículas e bolhas não necrosam, e pode haver enantema oral e ulcerações. Ocorre envolvimento sistêmico caracterizado por hepatite, cardite, nefrite, pneumonite e serosite. O acometimento hepático constitui a manifestação visceral mais comum. A hepatite com elevação isolada das enzimas transaminases ocorre em mais de 50% dos casos e a insuficiência hepática é a principal causa de mortalidade, variando entre 10 a 38% dos casos. Artralgia, linfadenopatia, infiltrados pulmonares, nefrite intersticial ou anormalidades hematológicas (eosinofilia e linfocitose com atipia) também podem ocorrer.

Em 1996, Bocque et al<sup>17</sup>, propuseram critérios para o diagnóstico de DRESS que incluem:

1. Erupção cutânea associada à administração de drogas.
2. Alterações hematológicas caracterizada por eosinofilia (>1500/mm<sup>3</sup>) e/ou linfócitos atípicos.
3. Acometimento sistêmico como adenopatias, nefrite intersticial, pneumonite intersticial e/ou cardite.

O mecanismo fisiopatológico não está esclarecido. Parece estar relacionado ao metabolismo das drogas e desencadeamento de eventos imunológicos. Sabe-se que a incidência da DRESS entre familiares de primeiro grau é elevada e que pode haver um desencadeamento viral da doença, em especial com a reativação do herpes vírus humano tipo 6<sup>18</sup>.

Os anticonvulsivantes aromáticos são metabolizados por reações de oxidação no fígado, que os transformam em metabólitos atóxicos. Alguns pacientes têm incapacidade genética de depurar os produtos metabólitos tóxicos do óxido arenoso, intermediários das reações de oxidação dessas drogas. Os metabólitos do óxido arenoso podem ser responsáveis por interações tóxicas com o sistema do citocromo P450. Isso resultaria no desencadeamento de uma resposta auto-imune contra os órgãos onde esse citocromo é produzido como estômago, fígado, intestino e pulmões. Por outro lado, a acetilação lenta da sulfonamida e a maior suscetibilidade dos leucócitos aos metabólitos tóxicos da hidroxilamina aumentam o risco dessa síndrome. O paciente deve ser orientado sobre a possibilidade de reação cruzada com outras drogas, o que promoveria manifestações ainda mais graves.

O tratamento inclui além da interrupção da droga, medidas de suporte e monitorização da função hepática, renal, cardíaca e tireoideana. O uso de corticosteróide sistêmico tem se mostrado eficaz nessa farmacodermia, o que não se confirma nas outras doenças desencadeadas por drogas.

### **Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)**

Inicia-se por eritema difuso nas áreas intertriginosas ou face, que rapidamente evolui para erupção eritemato-pustular generalizada. As pústulas são pequenas, com menos de 5 mm de diâmetro, estéreis e não foliculares, prevalecendo em pescoço, axilas, tronco e extremidades superiores (Figura 3). Alguns dias depois pode descamar. Ocorre

ainda, edema de face e mãos além de lesões purpúricas em membros inferiores. Frequentemente há febre alta, insuficiência renal transitória e hipocalemia. Em menos de 20% dos casos há comprometimento de mucosas. O intervalo médio entre a exposição à droga e a manifestação cutânea costuma ser curto, menos de dois dias. Observa-se alterações hematológicas como leucocitose com neutrofilia e leve eosinofilia. Os medicamentos mais relacionados à PEGA são os antibióticos, anticonvulsivantes, AINH, iECA e o diltiazem<sup>2</sup>.



**Figura 3** - Paciente com PEGA por vancomicina: lesões características com micropústulas estéreis sobre base eritematosa.

De um modo geral, as farmacodermias devem suscitar uma preocupação quanto à possibilidade de evolução para um quadro de maior gravidade. Neste sentido, deve-se atentar para a presença de sinais de alerta (Tabela 3):

- Presença de erupção cutânea com extensão superior a 60% da superfície cutânea.
- Presença de edema facial, úvula ou língua
- Lesões em alvo, purpúricas, vesiculares ou com necrose
- Presença do sinal de Nikolski
- Acometimento de mucosas
- Sintomas sistêmicos como febre, taquipnéia, hipotensão
- Presença de adenomegalia, artralgia ou hematúria
- Alterações laboratoriais: eosinofilia (>1.000 eosinófilos/mm<sup>3</sup>), linfocitose com atipia, alterações da função hepática.

### **# Hipersensibilidade a Medicamentos em Pacientes Infectados pelo HIV**

A ocorrência aumentada de erupções a drogas em pacientes com doença viral aguda, assim como com os infectados pelo HIV, tem sido atribuída a uma desregulação do sistema imune e a uma vulnerabilidade para o stress oxidativo. Além disso, é necessária a exposição a uma determinada droga e a susceptibilidade individual<sup>19</sup>.

A patogênese dessas reações em pacientes infectados pelo HIV é desconhecida, mas é provável a origem multifatorial, envolvendo mecanismos imunológicos e toxicidade. Alguns fatores de risco implicados incluem infecção coexistente por citomegalovírus ou Epstein-Barr, alterações no metabolismo, fenótipo de acetilador lento, deficiência da enzima glutatona e aumento da expressão das moléculas de MHC classe I e II nos queratinócitos e altas doses de sulfametoxazol-trimetoprim<sup>19</sup>.

A frequência de reações a drogas nos pacientes com HIV tem sido descrita entre 3 – 20%, sendo que as erupções cutâneas relacionadas ao uso de medicamentos são cerca de 100 vezes mais comuns em pacientes infectados com HIV do que nos controles<sup>20</sup>.

Nestes pacientes tem sido descritas reações com drogas anti-virais e também com medicamentos usados no tratamento das infecções associadas, como antituberculosos, pentamidina, amoxicilina-clavulanato, clindamicina, carbamazepina, fenitoína, talidomida e ciprofloxacina.

Até 1995 a maioria dos relatos referia-se a reações a antimicrobianos usados no tratamento ou prevenção das infecções oportunistas, como, por exemplo, a sulfametoxa-

zol-trimetoprim. Desde então, com o desenvolvimento da terapia antiretroviral altamente ativa (HAART: highly active antiretroviral therapy), as reações mais comuns estão relacionadas a esses novos medicamentos (especialmente abacavir e nevirapina)<sup>20</sup>. Distinguir as reações de hipersensibilidade a drogas das manifestações relacionadas à infecção pelo HIV e por agentes oportunistas pode ser muito difícil.

**Tabela 3** - Dados comparativos entre as principais farmacodermias graves.

Clínica	SHD	PEGA	SSJ / NET
Início lesões	2-6 semanas	48 horas	1-3 semanas
Febre	+++	+++	+++
Edema facial	+++	++	-
Pústulas	+	+++	-
Bolhas	+	+	+++
Lesões mucosas	+/-	+/-	+++
Histopatologia	Infiltrado linfo	Pústula subcorneal	Necrose epidérmica
Adenomegalia	+++	+	-
Outros órgãos	+++	+	+++
Relação drogas	>90%	?	50-80%
Mortalidade	10%	?	5-40%

SHD: Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Droga

PEGA: Pustulose Exantemática Generalizada Aguda

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson

NET: Necrólise Epidérmica Tóxica

As reações de hipersensibilidade mais comuns envolvem o comprometimento cutâneo e hepático, além de algumas vezes ocorrerem manifestações sistêmicas como febre e eosinofilia. Na pele, é típico o exantema maculo-papular ou morbiliforme, confluyente e pruriginoso, mais proeminente no tronco e braços. A erupção pode aparecer entre 1 e 8 semanas após início da medicação. Sintomas constitucionais como febre, mialgias e artralgias, são comuns e costumam preceder o exantema. Dermatoses mais graves como Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica são mais raras, ocorrendo em cerca de 0,5% dos pacientes. Outras manifestações incluem hepatite, hipotensão, nefrite e pneumonite intersticial<sup>20</sup>. Existem evidências experimentais do envolvimento de células T na patogênese destas reações. Fatores genéticos também têm sido identificados (abacavir & HLAB\*5701).

O diagnóstico das reações de hipersensibilidade é baseado na clínica e não existe nenhum exame que confirme ou exclua este diagnóstico. O critério clínico mais importante é o tempo decorrido entre o início dos sintomas após o início do tratamento e o uso de medicamentos potencialmente causadoras da lesão. É necessário descartar outras possibilidades relacionadas àqueles sintomas como infecções e neoplasias.

Existem mais de 20 drogas antivirais liberadas para uso em pacientes infectados pelo HIV e as mais frequentemente implicadas nas reações de hipersensibilidade são:

– **Abacavir**: É um medicamento pertencente à classe dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, comumente prescrito para pacientes com HIV. Está disponível para uso como droga isolada ou associada a uma ou duas outras drogas antiretrovirais (lamivudine, zidovudine). O maior fator limitante do uso deste medicamento é o surgimento precoce da síndrome de hipersensibilidade sistêmica incluindo sintomas como: erupção cutânea, febre, fadiga, mialgias, sintomas gastrointestinais, respiratórios e hipotensão que aparecem dentro das seis primeiras semanas

de tratamento em cerca de 5 a 8% dos pacientes. A susceptibilidade para esta síndrome pode ser prevista em pacientes que possuem HLA-B\*5701, mais freqüente em latinos e caucasianos<sup>20, 21</sup>. Exames laboratoriais evidenciam aumento de transaminases e creatinina. Os sintomas são progressivos a cada dose de abacavir e a descontinuação da droga leva a resolução do processo em 2 a 3 dias. Portanto, em casos suspeitos de reações de hipersensibilidade, o abacavir deve ser suspenso imediatamente. Não se recomenda a realização de provocação ou dessensibilização com essa droga pois os sintomas podem recrudescer com maior gravidade<sup>22</sup>.

– **Nevirapina**: Desde sua aprovação, em 1996, para uso como droga antiretroviral, a nevirapina tem sido indicada em combinação com outras drogas no tratamento do HIV. Faz parte do grupo de inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos. Em estudos clínicos, alguns pacientes desenvolveram erupção cutânea idiossincrática e/ou toxicidade hepática. As erupções ocorrem em 16% dos pacientes e variam desde exantemas maculo-papulares leves até erupções graves e com risco de morte, indicando a descontinuação imediata da droga<sup>23</sup>. As erupções mais graves configuram quadros de Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica (0,3%). A toxicidade hepática (2,8%) é relatada com ou sem o aparecimento da erupção cutânea. Pode ocorrer reatividade cruzada com outras drogas deste grupo (delavirdina e efavirenz) e não se recomenda a troca dentro do mesmo grupo<sup>20</sup>. O manejo das reações de hipersensibilidade a nevirapina depende da gravidade dos sintomas. Nos casos de erupções cutâneas leves a moderadas, a droga pode ser continuada sem interrupções. Caso a erupção ocorra durante o período de introdução (200 mg/dia) a dose não deve ser aumentada até que a erupção desapareça. Se a nevirapina for suspensa por período maior de 7 dias, deve-se retornar a dose de 200 mg/dia e aumentar após 2 semanas sem complicações<sup>20</sup>. As erupções acompanhadas de sintomas sistêmicos,

alterações laboratoriais, descolamento cutâneo ou úlceras em mucosas, requerem suspensão imediata da droga, sem reintrodução futura.

– **Zidovudina**: é um agente virostático contra HIV, interferindo na transcriptase reversa. Poucos casos de reação a esta droga tem sido relatados e não se conhecem os fatores de risco associados. As manifestações clínicas envolvem eritrodermia, erupção maculo-papular, urticária, febre, vasculite leucocitoclástica e broncoespasmo. Não existem métodos diagnósticos "in vivo" ou "in vitro" e alguns autores propõem a tentativa de dessensibilização lenta com a droga<sup>24</sup>.

– **Amprenavir**: é uma droga inibidora da protease viral que, assim como todas as drogas deste grupo, pode causar reações cutâneas e elevação de transaminases, consistente com a síndrome de hipersensibilidade a drogas (18%). Em geral não ocorre reatividade cruzada entre as drogas deste grupo. Amprenavir é uma sulfonamida e existe um potencial de reação cruzada com as sulfas. A Síndrome de Stevens-Johnson ocorre em 1% dos usuários<sup>20</sup>.

– **Sulfametoxazol-trimetoprim**: é medicação de uso freqüente em pacientes infectados pelo HIV, principalmente no tratamento e profilaxia da infecção oportunista pelo *Pneumocystis carinii*. A freqüência de reações a SMX-TMP está estimada entre 3 a 5% e é significativamente maior, comparada a população normal<sup>25</sup>. O componente sulfonamida (SMX) é considerado o fator causal na maioria dos casos e sua toxicidade tem sido atribuída à dificuldade na inativação dos metabólitos reativos por deficiência na ação de enzimas como a glutatona. O quadro clínico é semelhante ao das demais drogas e inclui febre, erupção maculo-papular ou morbiliforme e elevação das transaminases hepáticas e, mais excepcionalmente, a Síndrome de Stevens-Johnson ou hepatite fulminante.

O manejo desta entidade varia também de acordo com a gravidade. Nos casos mais leves, recomenda-se tentar continuar o tratamento ou promover a dessensibilização com o uso oral de doses crescentes da droga. Existem relatos de diversos protocolos de dessensibilização, onde se pretende passar de um estado de hipersensibilidade para um estado de não-reatividade a determinada droga. Isto pode ser obtido através da administração de doses progressivas e escalonadas de um antígeno a intervalos curtos e regulares (4 a 6 horas). Esta re-introdução escalonada da droga deve ocorrer após um mês do início da reação. Os resultados são variáveis segundo o protocolo adotado<sup>25-28</sup>. Nos casos mais graves e com risco de morte, esta medicação não deve ser readministrada e deve ser substituída por outra medicação alternativa.

O manejo das reações de hipersensibilidade a drogas em pacientes infectados pelo HIV envolve os seguintes cuidados:

1. identificação dos fatores de risco para reação a drogas e estimativa da probabilidade de um agente em particular ser o fator causal,
2. uso de medicações indicadas no tratamento das reações como anti-histamínicos, corticóides e adrenalina,
3. interrupção da droga implicada até controle dos sintomas, considerando a necessidade de evicção absoluta da medicação: no caso de reações envolvendo abacavir, hepatotoxicidade pela nevirapina e SSJ/NET.
4. considerar protocolo de dessensibilização à SMX-TMP<sup>28</sup>.

## Referencias

1. Chia FL, Leong KP. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:304-309
2. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 123-9.

3. Srivastava M, Perez-Atayde A, Jonas MM. Drug-associated acute onset Vanishing Bile Duct and Stevens-Johnson Syndromes in a child. *Gastroenterology* 1998; 115:743-46.
4. Taghian M, Tran T, Bresson-Hadni S, Menget A, Felix S, Jacquemin E. Acute vanishing bile duct syndrome after ibuprofen therapy in a child. *J Pediatr* 2004; 145:273-6.
5. Bastuji-Garin, Rzany B, Stern RS, Naldi L, Shear NH, Roujeau JC. A clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129:92-96.
6. Stella M, Clemente A, Bollero D, Rizzo D, Damasso P. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach. A retrospective analysis. *Burns* 2007; 33:452-59.
7. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-493.
8. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003; 139:39-43.
9. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003; 139:26-32.
10. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online* 8(1):5.
11. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. A prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139:33-36.
12. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:149-153.
13. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC. Randomized comparison of thalidomid VS placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352:1586-89.
14. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumor necrosis factor- $\alpha$  antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002; 146:707-708.
15. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF- $\alpha$  treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:923-24.
16. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-1285.
17. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15:250-257.
18. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55:1-8.
19. Pirmohamed M. HIV and drug hypersensitivity. In: Pichler WJ (ed): *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007, pp 84-94.
20. Temesgen Z, Beri G. HIV and drug allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24:521-531.
21. Nolan D, Almeida C, Phillips E, Mallal S. Abacavir hypersensitivity. In: Pichler J (ed): *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007, pp 95-104.
22. Escaut L, Liotier J, Albengres E. Abacavir rechallenge has to be avoided in cases of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999; 13:1419-1420.
23. Shenton J, Popovic M, Uetrecht J. Nevirapine hypersensitivity. In: Pichler WJ (ed): *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007, pp 115-128.
24. Duque D, de la Puente J, Rodriguez F, Pellon L.F, Maquiera E, Jerez J. Zidovudine-related erythroderma and successful desensitization: a case report. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1996; 98: 234-5.
25. Bachmeyer C, Salmon D, Guerin C. Trimethoprim-sulphamethoxazole desensitization in HIV-infected patients: an open study. *AIDS* 1995; 9:299-300.
26. Piketty C, Gilquin J, Kazatchkine MD. Efficacy and safety of desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus – infected patients. *J Infect Dis* 1995; 172:611.

27. Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, *et al.* A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:241-4.
28. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:826-32.

Correspondência:  
Dr. Luiz Antonio G. Bernd  
Rua Mariante, 257, conj. 105  
90430-181 – Porto Alegre – RS