

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

SHAIRA LUCHINI NOVENTA
THAYLA BAPTISTA CAMPOSTRINI

BIBLIOTECA - EMESCAM

**USO DA IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA NO TRATAMENTO DA NECRÓLISE
EPIDÉRMICA TÓXICA: RELATO DE CASO**

VITÓRIA
2014

SHAIRA LUCHINI NOVENTA
THAYLA BAPTISTA CAMPOSTRINI

BIBLIOTECA - EMESCAM

**USO DA IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA NO TRATAMENTO DA NECRÓLISE
EPIDÉRMICA TÓXICA: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: João Basílio Espindola de Souza
Coorientadora: Lia Quintaes Cardoso

VITÓRIA
2014

SHAIRA LUCHINI NOVENTA
THAYLA BAPTISTA CAMPOSTRINI

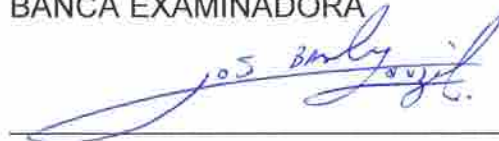
USO DA IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA NO TRATAMENTO DA NECRÓLISE
EPIDÉRMICA TÓXICA: RELATO DE CASO

BIBLIOTECA - EMESCAM

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para a obtenção do grau de médico.

Aprovado em 06 de junho de 2014.

BANCA EXAMINADORA

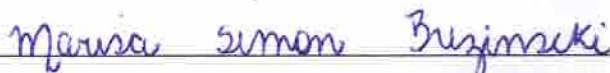


Drº João Basílio E. de Souza
DERMATOLOGISTA CRM 6607 - ES
CIRURGIÁ DERMATOLÓGICA

Professor especialista João Basílio Espindola de Souza
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador



Médica especialista Lia Quintaes Cardoso
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV
Coorientadora



Médica Mestre Marisa Simon Brezinski
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV

Dedicamos este trabalho aos nossos pais e irmãos, por serem nossa maior fonte de coragem, perseverança e superação. Ao professor João Basílio Espindola de Souza, pela sabedoria na orientação, por sua compreensão e auxílio. Aos pacientes do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) que foram fundamentais para a nossa formação acadêmica e pessoal.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela presença constante em nossa vida e pelo dom de ter-nos guiado até aqui.

À nossa família, pela confiança, amor, apoio e pela compreensão da nossa ausência em momentos importantes.

Aos funcionários da EMESCAM e do HSCMV, pelo auxílio e prestatividade.

Aos nossos professores, em especial aos professores João Basílio Espindola de Souza e Maria das Graças Silva Mattede, pela exigência conosco no que realmente acreditavam que éramos capazes de fazer. Agradecemos pela contribuição de seus conhecimentos para que este trabalho se tornasse uma experiência positiva em nossa vida.

"A teoria ensina. Porém, a prática afere-lhe o valor. Não basta saber. É imprescindível utilizar o que se conhece. O conhecimento, em verdade, amplia os horizontes do entendimento. Não obstante, a sua aplicação alarga as paisagens da vida. A mente conhecedora deve movimentar as mãos no uso desses valiosos recursos."

Divaldo Franco

RESUMO

A Necrólise Epidérmica Tóxica, também conhecida como Síndrome de Lyell, é uma dermatose rara com elevada morbimortalidade. Caracteriza-se pelo surgimento súbito de sinais de toxicidade sistêmica e descolamento intenso da superfície epidérmica necrosada. A fisiopatologia ainda não se encontra definitivamente esclarecida, mas há consenso entre diversos autores quanto à existência de um mecanismo de base imunológica. A doença geralmente surge após o uso de determinados medicamentos, como sulfonamidas, antiepilépticos, alopurinol, penicilinas orais e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), e, se não for adequadamente tratada, aumenta o risco de desfechos graves, incluindo óbito. Entre as terapias disponíveis, a literatura aborda desde o uso de corticoide, plasmaférese, ciclosporina A, ciclofosfamida, N-acetilcisteína, pentoxifilina, talidomida até o tratamento com imunoglobulina endovenosa, porém ainda não há um consenso sobre uma terapia satisfatória para a totalidade de pacientes. No caso a ser apresentado, recorreu-se à imunoglobulina endovenosa como terapia farmacológica da Necrólise Epidérmica Tóxica induzida por sulfadiazina. Após o uso da imunoglobulina, houve rápida e progressiva reepitelização das áreas lesadas, sendo completa após 14 dias do término do uso da IgEV, minimizando sintomas, evitando complicações secundárias e, conseqüentemente, reduzindo o tempo de internação hospitalar.

Palavras-chave: Necrólise epidérmica tóxica. Imunoglobulina endovenosa. Farmacodermia.

LISTAS DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Presença de lesões em região labial e peribucal..... | 28 |
| Figura 2 – Presença de hiperemia conjuntival associada à secreção ocular e a edema periorbitário..... | 29 |
| Figura 3 – Imagem obtida na tomografia computadorizada de crânio, realizada em 22 de fevereiro de 2011 | 29 |
| Figura 4 – Paciente com intenso desprendimento de pele antes do uso de IgEV | 31 |
| Figura 5 – Paciente com reepitelização quase completa das lesões epidérmicas em dorso após o uso de IgEV..... | 33 |
| Figura 6 – Paciente com reepitelização das mãos..... | 34 |
| Figura 7 – Paciente com melhora completa de quadro cutâneo | 35 |
| Figura 8 – Imagem obtida na tomografia computadorizada de crânio, realizada em 14 de março de 2011 | 35 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------|---------------------------|
| bpm | Batimento por minute |
| EV | Endovenoso |
| FasL | Fas ligante |
| IgA | Imunoglobulina A |
| IgEV | Imunoglobulina endovenosa |
| IL-1 | Interleucina-1 |
| LPV/r | Lopinavir/ritonavir |
| S | <i>Staphylococcus</i> |
| VO | Via oral |
| 3TC | Lamivudina |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|---------|---|
| AINEs | Anti-inflamatórios Não Esteroides |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AZT | Ziduvodina |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CHCM | Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média |
| CTI | Centro de Terapia Intensiva |
| DRESS | <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> |
| EM | Eritema Multiforme |
| EMM | Eritema Multiforme Maior |
| EMESCAM | Escola Superior de Ciências da Santa de Misericórdia de Vitória |
| EUA | Estados Unidos da América |
| GGT | Gama Glutamil Transferase |
| HCM | Hemoglobina Corpuscular Média |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HLA | <i>Human leukocyte antigen</i> |
| INR | Índice Internacional Normalizado |
| MCLS | <i>Mucocutaneous Lymph Node Syndrome</i> |
| MRSA | <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina |
| NET | Necrólise Epidérmica Tóxica |
| SCORTEN | <i>Severity-of-illness Score for Toxic Epidemal Necrolysis</i> |
| SF | Soro Fisiológico |
| SHD | Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica à Droga |
| SIDA | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| SPEE | Síndrome da Pele Escaldada |
| SSJ | Síndrome de Stevens-Johnson |
| PAF | Projétil de Arma de Fogo |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PEGA | Pustulose Exantemática Generalizada Aguda |
| RDW | <i>Red Cell Distribuiton Width</i> |
| TAP | Tempo de Atividade da Protrombina |
| TARV | Terapia Antiretroviral |

| | |
|----------|--|
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TGO | Transaminase Glutâmico-oxalacética |
| TGP | Transaminase Glutâmico-pirúvica |
| TNF-alfa | <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| VCM | Volume Corpuscular Médio |
| VHS | Velocidade de Hemossedimentação |

LISTA DE SÍMBOLOS

Cm Centímetro

dL Decilitro

G Grama

Kg Quilograma

mg Miligramo

mL Mililitro

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 13 |
| 1.1 OBJETIVOS..... | 13 |
| 1.1.1 Objetivo geral..... | 13 |
| 1.1.2 Objetivos específicos..... | 13 |
| 1.2 JUSTIFICATIVA..... | 13 |
| 1.3 METODOLOGIA..... | 14 |
| 1.3.1 Tipo de estudo..... | 14 |
| 1.3.2 Aprovação pelo Comitê de Ética..... | 14 |
| 1.3.3 Revisão do prontuário..... | 14 |
| 1.3.4 Revisão de literatura..... | 14 |
| 1.3.5 Questões éticas..... | 15 |
| 2 NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA | 16 |
| 2.1 HISTÓRICO..... | 16 |
| 2.2 EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E FATORES PREDISPOONENTES..... | 16 |
| 2.3 QUADRO CLÍNICO..... | 17 |
| 2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL..... | 19 |
| 2.5 DIAGNÓSTICO..... | 21 |
| 2.6 TRATAMENTO..... | 22 |
| 3 RELATO DE CASO | 27 |
| 4 DISCUSSÃO | 37 |
| 5 RECOMENDAÇÕES | 40 |
| REFERÊNCIAS | 41 |
| ANEXOS | 43 |
| ANEXO A..... | 44 |
| ANEXO B..... | 45 |
| APÊNDICES | 47 |
| APÊNDICE A..... | 48 |
| APÊNDICE B..... | 49 |
| APÊNDICE C..... | 50 |

1 INTRODUÇÃO

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) ou Síndrome de Lyell é uma doença dermatológica rara com elevada morbimortalidade. Caracteriza-se pelo surgimento súbito de sinais de toxicidade sistêmica e descolamento intenso das áreas epidérmicas necrosadas. A fisiopatologia ainda não está definitivamente esclarecida, mas há consenso entre diversos autores sobre a existência de um mecanismo de base imunológica.

A NET geralmente surge após o uso de determinados medicamentos, entre os quais sulfonamidas, antiepilépticos, alopurinol, penicilinas orais e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)¹, e, se não for tratada de forma imediata e adequada, aumenta a morbimortalidade do paciente. Diante disso, é importante reafirmar o uso de terapias eficazes em pacientes portadores dessa patologia pois a escolha do melhor tratamento ainda permanece controversa na literatura atual.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Relatar um caso de uso da imunoglobulina endovenosa para recuperação de um paciente com Necrólise Epidérmica Tóxica.

1.1.2 Objetivos específicos

- Analisar a evolução clínica do paciente com Necrólise Epidérmica Tóxica em uso de imunoglobulina endovenosa.
- Reafirmar a importância do uso desta terapia nesta doença.

1.2 JUSTIFICATIVA

Diante da elevada morbimortalidade apresentada pela Necrólise Epidérmica Tóxica e da ausência de terapias comprovadamente efetivas, torna-se válido relatar um

caso de sucesso terapêutico com a utilização da imunoglobulina endovenosa. Desse modo, contribui-se para reafirmação do seu uso como tratamento dessa condição.

1.3 METODOLOGIA

1.3.1 Tipo de estudo

Estudo de caráter secundário, observacional, qualitativo, descritivo e retrospectivo. Trata-se de um relato de caso de um paciente com diagnóstico de Necrólise Epidérmica Tóxica induzida por sulfadiazina em que a coleta de dados do paciente foi realizada mediante revisão de prontuário, registro fotográfico da evolução clínica do paciente e revisão de literatura. Não houve riscos adicionais ao paciente.

1.3.2 Aprovação pelo Comitê de Ética

Antes do seu início, este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humanos e protocolado na Plataforma Brasil.

1.3.3 Revisão do prontuário

Após a aprovação pelo CEP, a revisão do prontuário foi autorizada pelo diretor geral da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) mediante a assinatura da Carta de Anuência (Anexo A). Não houve necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente e/ou responsável legal visto que ele não faz acompanhamento regular no HSCMV e o estudo trata de um relato de caso.

O prontuário do paciente foi resgatado no sistema de informatização do HSCMV a fim de coletar informações para elaboração do relato de caso.

1.3.4 Revisão de literatura

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na literatura nacional e internacional, buscando relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais e meta-análises

publicados, cujos termos foram *Toxic Epidermal Necrolysis, Intravenous Immunoglobulin e Pharmacodermly*.

1.3.5 Questões éticas

Os pesquisadores declaram que não há nenhum conflito de interesse na realização desta pesquisa e que cumpriram com todos os termos contidos na Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde e todas as outras resoluções complementares.

Termo de Compromisso da Utilização do Pesquisador Responsável foi assinado por todos os envolvidos na pesquisa. O original foi entregue para o CEP com Seres Humanos da Plataforma Brasil cujo modelo está no Anexo B.

O sigilo das informações encontradas foi respeitado por todos os pesquisadores, e os dados obtidos foram utilizados apenas neste estudo com prévia autorização do CEP com Seres Humanos da Plataforma Brasil. Garante-se o sigilo para resguardar a identidade do indivíduo que participou do seguinte estudo.

Os resultados obtidos serão divulgados em apresentações científicas e/ou em periódicos, sejam os esperados ou não, respeitando sempre o direito do envolvido na pesquisa.

O CEP será informado se houver cancelamento da pesquisa e também do seu término por meio de relatórios apresentados regularmente.

2 NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

2.1 HISTÓRICO

Em 1922, o quadro clínico caracterizado por erupções cutâneas generalizadas, febre contínua, mucosa oral inflamada e conjuntivite purulenta grave foi denominado por Stevens e Johnson de Eritema Multiforme (EM).²

Em 1950, esse quadro foi dividido em duas categorias: Eritema Multiforme Menor (Von Hebra) e eritema multiforme maior (EMM), também chamado de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Desde 1983, essa síndrome passou a ser usada como sinônimo de EMM.²

Já em 1993, a SSJ e a EMM foram consideradas doenças distintas, com lesões mucosas similares, porém com padrões de lesões cutâneas diferentes. A SSJ era caracterizada por erosões mucosas, bolhas pequenas e lesões eritematosas ou purpúricas divergindo das lesões em alvo ou pápulas eritematosas da EMM.²

A Necrólise Epidérmica Tóxica ou Síndrome de Lyell é uma forma mais grave da Síndrome de Stevens-Johnson. São consideradas dermatoses raras, porém com elevada morbimortalidade, acometendo pele e membrana mucosa. Caracterizam-se por um quadro de exantema eritematoso disseminado de forma centrífuga que evolui para áreas extensas de necrose da pele com desprendimento epidérmico com envolvimento de mucosa oral, ocular e genital. A SSJ afeta menos de 10% da superfície corpórea enquanto a NET atinge mais de 30%. Entre esses percentuais, há uma síndrome de sobreposição SSJ-NET.²⁻⁶

2.2 EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E FATORES PREDISPOONENTES

Estima-se uma incidência de dois a três casos por milhão de pessoas por ano na Europa e nos EUA. Dados europeus mostram que esse risco é ainda maior em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)⁶, nos quais há cerca de um caso para cada 1.000 pessoas por ano.²

No Brasil, os dados ainda são escassos, mas acredita-se que a prevalência seja de 0,4 a 1,2 casos por milhão de pessoas por ano. Além disso, sabe-se que a NET pode acometer indivíduos de todas as idades, raças e sexos, porém predomina nos extremos de idade (antes dos 5 anos e após os 64 anos) e em mulheres (1,5 a 2 casos para cada caso de homens).²

A NET, na maioria das vezes, evidencia-se clinicamente como uma resposta idiossincrática à administração de determinado fármaco ou droga, independentemente da dose utilizada. Os agentes mais frequentemente envolvidos incluem sulfonamidas, antiepilépticos, alopurinol, penicilinas orais e AINEs de longa meia-vida. Entretanto, continuamente há relato de novas drogas capazes de desencadeá-la.^{1,2,3,7,8}

Há de se considerar a existência de fatores de risco para o desenvolvimento de NET, como imunodepressão (por exemplo, infecção por HIV, linfoma) e tumores cerebrais que necessitem de radioterapia associada ao uso de antiepilépticos⁶. Além disso, presença de comorbidades e dos respectivos tratamentos farmacológicos, idade avançada, doenças com ativação imune e susceptibilidade genética relacionada a determinados tipos de marcadores antigênicos do sistema HLA (B12, A29, DR7) constituem fatores predisponentes da doença.^{1,8}

2.3 QUADRO CLÍNICO

Após o contato com o possível fator causal, observa-se um período assintomático, que pode variar de 1 a 45 dias (em média, 14 dias). Habitualmente, a NET apresenta uma fase prodrômica semelhante a uma síndrome gripal (febre, rinite, tosse, dor torácica, mialgias, anorexia, sensação de mal-estar geral e astenia), que precede, de dois a três dias, a fase aguda, caracterizada pelo aparecimento de lesões mucosas e cutâneas, com duração, em média, de dois a doze dias.^{1,4,8}

Inicialmente, a fase aguda apresenta-se com prurido que se associa, de forma rápida, a um *rash* cutâneo doloroso. Este compreende lesões elementares iniciais do tipo macular, com margens irregulares e centro vesicular, purpúrico ou necrótico que acometem simetricamente a face e a região superior do tronco. Pode haver

progressiva extensão sobre toda a superfície corporal, com exceção do couro cabeludo, predominando em tronco e topografias proximais dos membros.^{1,8}

À medida que ocorre a disseminação craniocaudal das lesões iniciais, há também evolução clínica destas tornando-se vesículas, placas urticariformes e flictenas que, na dependência do metabolismo intrínseco do possível agente etiológico, atingem suas dimensões máximas em dois ou três dias.⁸

Há, portanto, necrose extensa da pele com bolhas de conteúdo seroso ou sero-hemorrágico e formação de grandes placas epidérmicas necrosadas que se destacam da derme subjacente, evidenciando assim um enrugamento cutâneo caracterizado como "aspecto de roupa molhada" e assemelhando-se a um grande queimado.^{1,7,8}

Nesse estágio, uma leve fricção exercida pelo examinador sobre áreas cutâneas aparentemente ainda intactas pode levar ao seu fácil desprendimento da derme, o que é denominado Sinal de Nikolsky. A pele desnuda é susceptível à infecção secundária.^{1,2,8,9}

O descolamento da superfície epidérmica necrosada confere à derme um aspecto sangrante, eritemato-purpúrico e padrão exsudativo, contribuindo para o desequilíbrio hidroeletrólítico e acentuada perda proteica caso não seja instituída efetiva reposição.⁵

A necrose epidérmica, em um ou dois dias, é precedida, em 85%-95% dos casos, por um acometimento de mucosas (edema, eritema, ulceração e necrose), cuja extensão e localização são variáveis. As lesões conjuntivais, orofaríngeas e uretrais são as mais frequentes, podendo ainda atingir mucosas nasal, esofágica, anal, vaginal, perineal, o que demonstra envolvimento preferencial de epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado.^{1,8}

Tais lesões são extremamente dolorosas, associando-se, com frequência, a quadros de crostas labiais, sialorreia, disfagia, disúria, retenção urinária e fotofobia, obrigando frequentemente a utilização de analgesia vigorosa.

Nesse período, há presença de febre alta, que pode se manter até a completa cicatrização das lesões, mesmo na ausência de complicações infecciosas, o que tem sido relacionado à liberação de pirógenos pela camada epidérmica necrosada, destacando-se a interleucina-1 (IL-1).⁸

A fase de recuperação, caso não haja complicações, dura de uma a três semanas. Tal período faz-se necessário para a reepitelização dos tecidos lesados, porém as mucosas e as áreas cutâneas sujeitas à pressão geralmente requerem maior tempo para a consolidação do processo.⁸

Existe um escore de gravidade denominado *Severity-of-illness Score for Toxic Epidemal Necrolysis* (SCORTEN), que, se realizado nas primeiras 48 horas do início dos sintomas, pode ser útil na predição do prognóstico e risco de óbito dos pacientes que desenvolvem NET. Inclui variáveis clínicas e laboratoriais, a saber: idade maior que 40 anos, presença de malignidade, área de superfície corporal acometida maior que 10%, frequência cardíaca maior que 120bpm, ureia maior que 28mg/dL, glicemia maior que 252mg/dL e bicarbonato sérico menor que 20mg/dL. Cada variável recebe o valor de 1 ponto. (Apêndice A)

2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Patologias caracterizadas por descolamento da pele constituem diagnósticos diferenciais da NET, sendo o principal a Síndrome de Stevens-Johnson, considerada por muitos autores como espectro da mesma doença.^{2,10}

A SSJ e o EM são duas afecções dermatológicas que se assemelham clinicamente à NET, mas apresentam complexa distinção histológica, o que dificulta a diferenciação entre as três entidades. Como citado anteriormente, a SSJ e a NET diferem clinicamente pela porcentagem de acometimento da necrose epidérmica.

Outros importantes diagnósticos diferenciais de NET são a Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica (SPEE), a Síndrome do Choque Tóxico, a Doença de Kawasaki, a Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) e a *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS).^{6,10}

A SPEE ou Doença de Ratzler é uma afecção cutânea aguda, induzida por uma toxina epidermolítica liberada por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), também conhecida como esfoliatina ou epidermolisina. Esta destrói a desmogleína, proteína adesiva existente na superfície das células epiteliais. Acomete principalmente recém-nascidos e crianças^{1,6}. O espectro clínico varia de flictenas isoladas a extensa esfoliação, com lesões esparsas em mucosas e eritema extenso mais evidente nas regiões flexoras. Pode existir descamação de polpas digitais, faringite e língua em morango. O sinal de Nikolsky, quando presente, é caracterizado por um padrão de desprendimento epidérmico mais superficial, intraepidérmico e/ou subcórneo, diferindo da NET, cujo descolamento cutâneo ocorre ao nível da junção dermoepidérmica.⁶

Outro diagnóstico diferencial importante é a Síndrome do Choque Tóxico, cujo agente etiológico também é o *S. aureus*. Caracteriza-se por um eritema difuso associado ao descolamento cutâneo (principalmente das palmas das mãos e plantas dos pés), além de acometimento sistêmico, como quadro febril, evoluindo rapidamente para choque.⁸

A Doença de Kawasaki (*Mucocutaneous Lymph Node Syndrome* - MCLS) é uma patologia multissistêmica idiopática que afeta crianças menores de 5 anos de idade. Caracteriza-se por febre, rash cutâneo polimórfico, conjuntivite não purulenta, eritema labial com fissuras linguais e adenopatias.⁸

A Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) também é considerada uma farmacodermia que se manifesta por eritema e pústulas (<3mm) não foliculares, geralmente associadas a neutrofilia e eosinofilia, características ausentes na NET. O envolvimento de mucosas ocorre aproximadamente em 20% dos casos.^{1,6,10}

A *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS), também chamada de Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica à Droga (SHD), é uma farmacodermia que surge de duas semanas a dois meses, após início da medicação, e que se caracteriza por envolvimento visceral grave (hepatite, cardite, nefrite, pneumonite e serosite), eosinofilia e/ou linfócitos atípicos. O uso de corticoide sistêmico tem se mostrado eficaz nessa patologia, diferindo de outras farmacodermias.¹⁰

Destacam-se ainda doenças vesicobolhosas como pênfigo paraneoplásico, dermatose bolhosa IgA linear induzida por medicamentos (geralmente causada pela vancomicina)^{1,6}, além de outras patologias como dermatite esfoliativa por psoríase, dermatite do linfoma, linfadenopatia angioimunoblástica, exantemas virais, sífilis secundária, gengivoestomatite herpética, doença enxerto versus hospedeiro e vasculite². Estes podem ser diferenciados da NET pelos achados clínicos, histológicos e imunocitoquímicos (por microscopia de imunofluorescência direta e indireta).

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da NET baseia-se na história clínica, no exame físico e na realização de exames complementares. O diagnóstico etiológico, por sua vez, não pode ser estabelecido por nenhum teste laboratorial. A identificação do medicamento indutor é de extrema importância, pois a demora da retirada da medicação contribui para maior mortalidade. Atualmente não há teste *in vitro* confiável para rápida identificação dos medicamentos causadores. E testes de provocação são contraindicados porque reexpõem o paciente ao fármaco causador da doença, podendo assim desencadear reações graves medicamentosas.^{2,6}

O diagnóstico etiológico baseia-se na associação entre o início da medicação e o início do quadro clínico. Desse modo, a medicação pode ser classificada por probabilidade em improvável, possível, plausível, provável e muito provável.⁶

A NET geralmente ocorre entre 7 e 21 dias depois do primeiro contato com o medicamento e, após dois dias, no caso de reexposição. Além da relação temporal, alguns medicamentos estão mais frequentemente associados à doença.⁶

A presença de leucocitose inespecífica, a febre persistente e a piora clínica podem indicar infecção bacteriana sobreposta. Na suspeita desta, devem ser solicitadas hemocultura, urocultura e a cultura de secreção de bolha.²

O exame anatomopatológico é importante para confirmação diagnóstica e distinção com outras doenças de pele. Ele é caracterizado por vacuolização da membrana

basal, flictenas subepidérmicas, necrose dos queratinócitos da epiderme, infiltrado superficial de células inflamatórias na derme, principalmente na região perivascular, e predomínio de linfócitos. Na imunopatologia é possível observar maior número de células CD4 na derme. A microscopia eletrônica pode revelar metaplasia escamosa epitelial e rompimento de vasos.^{1,2}

2.6 TRATAMENTO

BIBLIOTECA - EMESCAM

Após o reconhecimento precoce da NET, deve-se suspender imediatamente o uso do medicamento associado, sendo essa a medida terapêutica mais eficaz.^{2,5,6,7,11}

O paciente deve ser internado preferencialmente em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou em uma Unidade de Queimados, instalações hospitalares que oferecem cuidados especializados, o que já contribui para a diminuição da mortalidade por limitar as complicações da NET, as quais incluem hipovolemia, desequilíbrio hidroeletrólítico, insuficiência renal e sepse.^{5,6,7}

Alguns cuidados de suporte devem ser oferecidos, como reposição hidroeletrólítica, manejo especial às vias aéreas, controle da temperatura ambiente, manipulação cuidadosa e antisséptica, preservação de acesso periférico venoso distante das áreas afetadas, nutrição enteral precoce, anticoagulação profilática, proteção gástrica, uso de analgésicos e ansiolíticos, além de apoio emocional e psiquiátrico.^{2,11}

Devido às perdas sofridas através das zonas desnudas, deve-se realizar a reposição hidroeletrólítica adequada.^{8,11}

É ideal que seja mantida uma temperatura ambiente entre 30°C e 32°C visando reduzir as perdas de calor por meio da pele. Além disso, pode-se elevar a temperatura de banhos antissépticos entre 35°C e 38°C, utilizar mantas térmicas ou lençóis de alumínio e lâmpadas infravermelhas.^{2,11}

A nutrição enteral contínua e precoce reduz o risco de úlcera de estresse e a translocação bacteriana. Vale a pena ressaltar que a proteção gástrica deve ser lembrada pelo risco de sangramento digestivo.²

O suporte emocional e psiquiátrico é fundamental. Em caso de necessidade, hipnóticos como o diazepam e opioides à base de morfina poderão ser usados se a condição ventilatória permitir.²

Durante a internação, recomenda-se a anticoagulação profilática com heparina para prevenção de tromboembolismo, apesar do risco de sangramento cutâneo geralmente limitado.²

É importante que as feridas cutâneas sejam tratadas preferencialmente com o auxílio de um dermatologista e que os pacientes sejam minimamente manipulados, a fim de evitar lesão de áreas íntegras, as quais precisam ser mantidas secas, enquanto as regiões acometidas, particularmente as de contato com o leito, devem ser cobertas com compressas de solução fisiológica. Além disso, em áreas desnudas, podem ser usados curativos de silicone ou um grande curativo não aderente em camadas. É necessária a atenção especial em face, olhos, nariz, boca, orelhas, região anogenital, pregas axilares e espaços interdigitais.^{2,6}

O exame oftalmológico deve ser realizado periodicamente visando prevenir sequelas oculares. Utiliza-se solução salina isotônica estéril e pomada antibiótica nas pálpebras. Colírios antibióticos também são aplicados três vezes ao dia, a fim de reduzir a colonização bacteriana na córnea.^{6,11}

De forma semelhante, o nariz pode ser abordado com solução salina isotônica estéril e, em seguida, pomada antibiótica. A cavidade oral, por sua vez, precisa ser higienizada, várias vezes ao dia, com a mesma solução, a qual deve ser aspirada caso o paciente esteja inconsciente.⁶

Na região anogenital e nos espaços interdigitais, é recomendada aplicação de solução de nitrato de prata a 0,5%, no caso de maceração. Na face, a limpeza diária pode ser realizada com solução de cloreto de sódio isotônico estéril.⁶

Cateteres endovenosos devem ser colocados em áreas não acometidas pela doença, sendo alterados de local periodicamente⁶. Além disso, são preferíveis os periféricos aos centrais, deixando estes reservados para casos mais graves. O *S. aureus* é o principal agente etiológico nas infecções precoces, enquanto as bactérias gram-negativas prevalecem nas tardias.²

É imprescindível a inspeção diária cuidadosa para monitorizar superinfecções secundárias.¹¹ A utilização de antimicrobianos é preconizada em casos de diminuição brusca da temperatura, queda do estado geral ou aumento do número de bactérias cultivadas na pele, com predomínio de uma única cepa. Deve-se salientar que, nos primeiros dias, as infecções mais comuns são pelo *S. aureus* e posteriormente por gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*) ou a *Candida albicans*. Não se recomenda o uso de antibioticoprofilaxia pelo risco de indução de resistência bacteriana.⁹

Além de tratamento de suporte, é necessária uma abordagem farmacológica. Segundo a literatura atual, a terapia medicamentosa ainda é bastante controversa. Alguns autores consideram o uso endovenoso de corticoides, plasmaférese, ciclosporina A, ciclofosfamida, N-acetilcisteína, pentoxifilina, talidomida e imunoglobulina.^{2,6,9}

Há grande discussão entre diversos artigos sobre a corticoterapia, a qual deverá ser usada apenas nas primeiras 48 horas do início do quadro. Após este período, os corticoides não encurtam o tempo de duração da doença e, além disso, podem retardar a reepitelização, aumentar o catabolismo proteico e aumentar o risco de infecções, não demonstrando benefícios com o uso prolongado e rotineiro.⁹

A plasmaférese parece ser benéfica no tratamento de NET, porém não altera significativamente a mortalidade e o tempo de hospitalização.^{2,11}

Vários autores defendem a utilização de ciclosporina baseando-se nas suas ações inibitórias sobre linfócitos T, macrófagos, citocinas como TNF-alfa e IL-2, e sobre a apoptose dos queratinócitos. Entretanto, sabe-se que há um risco ao administrar

uma droga imunossupressora a doentes já imunocomprometidos. Logo, recomenda-se usar a droga por curto período e em baixas doses.⁸

Seguindo o mesmo raciocínio, outros estudos advogam a administração de ciclofosfamida, um agente citotóxico, entretanto ela apresenta as mesmas desvantagens da ciclosporina.⁸

Sabe-se que a N-acetilcisteína pode reduzir a produção de TNF-alfa e de IL-1, porém não há evidência clínica para sua administração no tratamento de NET.²

O uso da talidomida também requer investigações adicionais para avaliar sua real eficácia.⁶

A pentoxifilina, medicação empregada para diminuir a viscosidade sanguínea e melhorar condições circulatórias, também foi proposta em alguns estudos como mais uma terapia medicamentosa para NET. Esse fármaco interfere na adesão de linfócitos T aos queratinócitos e inibe a produção de citocinas pelos macrófagos e queratinócitos, como TNF-alfa, IL-1 e IL-6.⁸

Por fim, mas não menos importante, o emprego da imunoglobulina endovenosa (IgEV) aparece como estratégia promissora no tratamento de NET, visto que contém anticorpos contra o Fas que são capazes de bloquear a ligação do Fas ligante (FasL) ao Fas, impedindo assim a apoptose de queratinócitos.^{2,4,6}

Devido a esse mecanismo de ação, pesquisadores buscaram realizar estudos para analisar o efeito terapêutico da imunoglobulina na NET.

Prins et al. publicaram um estudo retrospectivo e multicêntrico em que concluíram que o uso precoce da IgEV era seguro, recomendando uma dose de 1g/kg/dia por três dias consecutivos, totalizando 3g/kg.⁹

Em concordância, em 2009 o *Internation Journal of Dermatology* divulgou uma meta-análise em que foi demonstrada uma redução significativa da mortalidade de

pacientes com NET quando houve administração de IgEV em doses maiores que 2g/kg.¹²

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a eficácia da imunoglobulina na NET é evidenciada em vários estudos, sendo recomendada a dose de 750 mg/kg durante quatro dias ou 2g/kg em dose única. A agência ainda refere que não há, entretanto, estudos controlados devido à grave evolução da Síndrome de Lyell, o que dificultaria a composição de um grupo controle.¹³

Outras pesquisas também mostram o efeito benéfico da IgEV. Segundo a revisão de Mydlarski PR., apud Comparin C., onze de quatorze estudos demonstraram a eficácia da imunoglobulina e, conforme a diretriz de Enk A. publicada em 2009, recomenda-se que tal terapia seja iniciada precocemente após a confirmação diagnóstica de NET.

Também em 2011, Comparin C. afirmou que uma dose total de 3-4g/kg dividida por três dias consecutivos e administrada nos primeiros sete dias de evolução da doença estava associada a melhor prognóstico depois de ter avaliado a resposta terapêutica da imunoglobulina quando associada à prednisona em três pacientes com NET.³

Conforme foi observado acima, existem diversos estudos que incentivam o uso da IgEV na terapia de NET por demonstrar bons resultados, porém se sabe que esses não foram observados em outras pesquisas. O grupo francês Bachot, Revuz e Roujeau, por exemplo, conduziu um estudo não comparativo, prospectivo, em que concluiu que o emprego da IgEV na dose de 2g/kg/dia administrada por dois dias consecutivos não demonstrou diminuição na mortalidade dos pacientes.⁹

Até que essas discordâncias de resultados sejam esclarecidas, o uso terapêutico da IgEV na NET permanecerá controverso. Entretanto, em detrimento do volume de dados que respalda sua utilização e da ausência de alternativas terapêuticas efetivas, parece ser apropriado propor o uso da IgEV em alta dose, particularmente como intervenção precoce nos casos de NET em rápida progressão.

3 RELATO DE CASO

(C.F.A.), sexo masculino, 30 anos, pardo, natural e residente em Vila Velha, Espírito Santo, apresentava como comorbidades paraparesia de membros inferiores há seis anos (sequela de acidente por projétil de arma de fogo) e Aids diagnosticada há cinco anos, em uso de terapia antirretroviral (TARV) com zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e lopinavir/ritonavir (LPV/r).

Tinha uma história familiar de pai hipertenso e companheira portadora de Aids. Os demais familiares hígidos.

Era tabagista (carga tabágica de 17 maços/ano) e apresentava história de etilismo (consumo alcoólico não especificado) e de uso de drogas ilícitas (cocaína via inalatória). Negava uso de qualquer droga endovenosa.

Paciente com histórico de, há trinta dias, ter iniciado quadro de febre de 39°C, cefaleia, fadiga, anorexia, náuseas e hemiparesia de dimídio esquerdo. Foi realizada tomografia computadorizada (TC) de crânio que mostrou alterações compatíveis com Neurotoxoplasmose. Foi iniciado tratamento empírico com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico baseado no quadro clínico e no exame de imagem.

No oitavo dia de tratamento, iniciou eritema e prurido generalizados e, após dois dias, surgiram bolhas flácidas, de conteúdo seroso, nos membros inferiores com posterior disseminação. Além disso, apareceram lesões dolorosas em cavidade oral associadas à intensa hiperemia e dor em conjuntiva ocular, quando então procurou assistência médica.

O paciente foi admitido no hospital apresentando as seguintes alterações no exame físico: eritema difuso poupando couro cabeludo que não desaparecia à digitopressão e bolhas dolorosas com tamanhos variáveis e conteúdo líquido turvo, de superfícies finas, em região de membros superiores e inferiores, abdome e pescoço, algumas das quais se encontravam rompidas. Havia sinal de Nikolsky positivo, isto é, desprendimento da superfície epidérmica adjacente às bolhas após mínima tração realizada pelo examinador. Além disso, presença de crostas em região peribucal,

placas esbranquiçadas e múltiplas lesões em cavidade oral (Figura 1) e intensa hiperemia conjuntival associada à secreção ocular e a edema periorbitário (Figura 2). Apresentava hemiparesia de dimídio esquerdo, abdome doloroso à palpação superficial e profunda e lesões eritematosas em genitália que evoluíram para exulcerações.

Figura 1 – Presença de lesões em região labial e peribucal.



Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo.

Entre os exames laboratoriais, o hemograma realizado na admissão demonstrava anemia normocítica e normocrômica e leucócitos em número normal com aumento da contagem de bastonetes, sem outras alterações. (Todos os resultados de exames laboratoriais gerais realizados durante a internação hospitalar estão disponíveis nos Apêndices B e C).

O paciente foi admitido na enfermaria de Clínica Médica onde a conduta inicial instituída foi dieta oral pastosa, reposição volêmica com solução salina a 0,9% 2.000ml em 24 horas EV, analgesia com morfina durante o banho e paracetamol apenas em caso de febre. Além disso, foram solicitadas três amostras de hemocultura, urocultura, exames laboratoriais gerais e tomografia computadorizada (TC) de crânio. Foi orientado isolamento de contato reverso.

Figura 2 – Presença de hiperemia conjuntival associada à secreção ocular e a edema periorbitário.



Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo.

No relatório desta TC de crânio (Figura 3), havia presença de PAF em partes moles na região occipital alta, além de lesão expansiva ovalar com edema perilesional, não captante pelo meio de contraste, acometendo a região dos núcleos da base à direita com extensão ao lobo parietal alto adjacente. No contexto clínico, os achados tomográficos sugeriam lesões inflamatórias e infecciosas próprias de pacientes imunocomprometidos, compatível com o diagnóstico clínico-radiológico de neurotoxoplasmose.

Figura 3 – Imagem obtida na tomografia computadorizada de crânio, realizada em 22 de fevereiro de 2011.



Fonte: Prontuário de C.F.A. arquivado no HSCMV.

O paciente foi avaliado pela equipe de dermatologia do hospital, a qual descreveu a presença de lesões eritemato-bolhosas de acometimento cutâneo-mucoso

localizadas principalmente em regiões da face, membros superiores e inferiores, tronco anterior e posterior, abdome e genitália, poupando couro cabeludo. Associado a isso, havia presença de área cruenta com descolamento extenso da epiderme em dorso e braços, lesões purpúricas em membros inferiores e mãos, além de erosões e placas maceradas esbranquiçadas em cavidade oral. As lesões acometiam cerca de 90% da área de superfície corpórea (ASC). Observa-se adiante, na Figura 4, o acometimento extenso da região cutânea.

Diante do histórico de início recente de sulfadiazina, quadro clínico, evolução e extensão das lesões, foi realizado o diagnóstico clínico-epidemiológico de Síndrome de Lyell, sendo a sulfadiazina o provável agente desencadeante.

A conduta imediata instituída pela equipe foi a suspensão de todas as medicações utilizadas pelo paciente, especialmente a sulfadiazina, e solicitada a transferência do mesmo para Unidade de Terapia Intensiva.

Além disso, intensificou-se a reposição volêmica com 3.000mL de solução fisiológica a 0,9% em 24 horas, prescreveu-se omeprazol 40mg EV uma vez ao dia, solicitou-se quantificação de diurese e realização de higienização da cavidade oral quatro vezes ao dia com 10mL de bicarbonato de sódio a 8,4%, cinco gotas de nistatina, 10mL de cloreto de cetilpiridínio, 10mL de xilocaína a 1% sem vasoconstrictor e 100mL de soro fisiológico a 0,9%. Também recomendou-se o uso de curativos com panos estéreis e ácidos graxos essenciais nas áreas epitelizadas, assim como pomada de fibrase com cloranfenicol nas áreas exulceradas. Nos cuidados gerais, foi indicado banho com água destilada ou SF a 0,9% em temperatura ambiente e utilização de clorexidine a 2% diluído no SF a 0,9% (1:4). Foi orientado secar com cuidado e não friccionar a pele do paciente. A temperatura do quarto deveria ser mantida em ar ambiente, evitando-se temperaturas frias. Foi indicado ainda o esvaziamento de bolhas maiores com agulhas estéreis para evitar colonização bacteriana.

Sob orientação do serviço de oftalmologia, iniciou-se o uso tópico de gel oftalmológico dexpanthenol uma vez à noite e solução estéril oftálmica de 6/6 horas para proteção ocular, assim como solução fisiológica a 0,9% para limpeza periocular.

Figura 4 – Paciente com intenso desprendimento de pele antes do uso de IgEV.



Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo.

No CTI, a dieta oral pastosa foi substituída por nutrição enteral para melhorar o aporte calórico do paciente.

Devido à extensão do quadro e piora progressiva, no quarto dia de início dos primeiros sintomas de NET, a IgEV foi iniciada na dose de 400 mg/kg/dia e mantida durante cinco dias. Foi administrada da seguinte forma: seis frascos de 5.000mg por dia EV, em bomba de infusão contínua a 96mL/hora nos primeiros trinta minutos, com a orientação de que, se não houvesse reação adversa ao medicamento, a infusão seria aumentada para 288mL/hora. Além disso, um frasco seria feito após o outro sem diluição, em temperatura ambiente, e os demais frascos seriam conservados na geladeira.

No terceiro dia de internação no CTI, o paciente iniciou febre e mantinha grave estado geral. Nesse dia, foram solicitadas hemocultura e culturas, bacterioscopia e antibiograma da secreção da bolha, além de exames laboratoriais gerais. O hemograma completo mostrou presença de anemia normocítica e normocrômica, leucopenia e aumento do número de bastonetes. A dosagem da proteína C reativa (PCR) estava aumentada e o percentual da atividade da protrombina reduzido. Além disso, os demais exames evidenciaram hiponatremia, transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) com discreto aumento e elevação de bilirrubina total e frações. As três amostras de hemoculturas tiveram resultados negativos. Na cultura de secreção

de bolha, havia presença de *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* sensível a amicacina, cefepime, imipenem, meropenem e piperacilina/tazobactam. Uma segunda amostra de cultura e antibiograma de secreção de bolha foi realizada, cujos resultados foram semelhantes. Na bacterioscopia da secreção de bolha, foram evidenciados cocos gram-positivos aos pares (1+) e bastonetes gram-negativos no exame bacteriológico. No exame citológico, presença de leucócitos (1+) e células epiteliais. Foi então prescrito, via endovenosa, cefepime 2g de 8/8 horas e oxacilina 2g de 4/4 horas para controle da infecção. Devido à persistência de febre após 72 horas de antibioticoterapia, optou-se substituir o uso de oxacilina por vancomicina associada à manutenção de cefepime.

Apesar da febre e da piora dos exames laboratoriais, o paciente apresentou sinais de reepitelização com fina camada de fibrina, porém apresentava sangramento sobre a região exulcerada em dorso e braços.

Diante da dificuldade na obtenção e manutenção de acesso venoso periférico, foi necessária uma punção venosa profunda em subclávia para dar prosseguimento ao tratamento.

No quinto dia após internação no CTI, com auxílio do serviço de infectologia, o tratamento empírico de Neurotoxoplasmose foi substituído por tratamento alternativo, sem sulfadiazina, e com uso de pirimetamina inicialmente na dose de 75mg/dia e depois de 50mg/dia, ácido fólico 15mg/dia e clindamicina 600mg de 6/6 horas.

No sexto dia de internação de CTI (primeiro dia após término da imunoglobulina), o paciente referia melhora do estado geral, da movimentação de dimídio esquerdo e da exulceração em região de genitália, porém mantinha secreção amarelada em glândula. No exame físico, não havia presença de bolhas. Por maior aceitação da dieta, houve substituição progressiva da dieta enteral por dieta oral líquida e pastosa e posteriormente para dieta oral livre.

No sétimo dia de internação no CTI (segundo dia após término da IgEV), o paciente apresentava-se assintomático. Ao exame físico, mantinha regiões de pele com

exulceração e presença de múltiplas áreas de reepitelização. Em cavidade oral, apresentava ainda placas esbranquiçadas em língua, porém com melhora importante. Também havia diminuição da secreção ocular.

No último dia de internação no CTI, paciente continuava assintomático, estando afebril e sem necessidade de uso de morfina nas últimas 24 horas. No exame físico, reepitelização quase completa de áreas cruentas (Figura 5) e melhora da exulceração e secreção de genitália. Foi solicitada transferência para a enfermaria de Clínica Médica, que ocorreu após oito dias de internação no CTI (três dias após o término da IgEV).

Figura 5 – Paciente com reepitelização quase completa das lesões epidérmicas em dorso após o uso de IgEV.



Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo.

No oitavo dia após o término da terapia com IgEV (quinto dia após alta do CTI), o paciente apresentava exulcerações em processo de cicatrização em gengiva e lesão úmida em processo de reepitelização em região de glândula. Diante de novos episódios febris e sinais clínicos de flebite, foi realizada a troca do acesso venoso periférico e aplicada compressa de gelo no local. Além disso, foram solicitadas três amostras de hemocultura, urocultura e exames laboratoriais gerais. Duas das amostras de hemocultura evidenciaram presença de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), portanto manteve-se o uso da vancomicina. Apesar da cobertura antibiótica, o paciente persistiu com contagem elevada do número de bastonetes.

No nono dia após o término da terapia com IgEV (sexto dia após alta do CTI), a antibioticoterapia com cefepime foi substituída por meropenem, sendo realizado durante oito dias em associação com vancomicina. No dia seguinte, modificou-se a administração de pirimetamina para um comprimido de 25mg ao dia, devido à presença de leucopenia.

No 11.º dia após o término da terapia com IgEV (oitavo dia após alta do CTI), a cicatrização da lesão em região de glândula já se encontrava completa.

No 14.º dia após o término da terapia com IgEV (11.º após alta do CTI), havia reepitelização de todo o tecido cutâneo (Figuras 6 e 7), demonstrando seu efeito terapêutico na NET.

Figura 6 – Paciente com reepitelização das mãos.



Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória Espírito Santo.

Figura 7 – Paciente com melhora completa de quadro cutâneo.



Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória Espírito Santo.

Vinte dias após a última TC de crânio realizada, solicitou-se novo exame (Figura 8) para avaliar a evolução da Neurotoxoplasmose. No relatório constava uma lesão hipodensa, arredondada e de limites parcialmente definidos, medindo 2,0 x 1,5cm, localizada na região tálamo capsular direita, apresentando discreto realce periférico. Em comparação com o exame anterior, houve melhor definição de lesão talâmica e redução importante do edema vasogênico.

Figura 8 – Imagem obtida na tomografia computadorizada de crânio, realizada em 14 de março de 2011.



Fonte: Prontuário de C.F.A. arquivado no HSCMV.

No 17.º dia após o término da terapia com IgEV (14.º após alta do CTI), a TARV foi reintroduzida com zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e lopinavir/ritonavir (LPV/r).

Após 27 dias de internação hospitalar, devido à melhora importante das lesões cutâneas e do quadro febril, o paciente obteve alta médica mediante prescrição de clindamicina 300mg 2 comprimidos de 6/6 horas, pirimetamina 25mg 1 comprimido uma vez ao dia, ácido folínico 15mg 1 comprimido uma vez ao dia, zidovudina + lamivudina 300mg + 150mg 1 comprimido de 12/12 horas, lopinavir/ritonavir 200mg + 50mg sendo 1 comprimido de 12/12 horas, além de encaminhamentos ao ambulatório de Dermatologia e de Infectologia do HSCMV.

4 DISCUSSÃO

A Necrólise Epidérmica Tóxica ou Síndrome de Lyell é uma farmacodermia rara que apresenta grande relevância clínica devido à sua elevada morbimortalidade. É caracterizada por lesões cutâneas bolhosas que se disseminam por todo o corpo, geralmente poupando o couro cabeludo. O quadro evolui com descolamento epidérmico progressivo, o que confere ao paciente um aspecto de grande queimado. Comumente acomete regiões de mucosas, principalmente conjuntival, orofaríngea, nasal, esofágica, uretral, anal, vaginal e perineal.¹

Na maioria das vezes, a NET é desencadeada pela administração de algum fármaco, cujos principais são sulfadiazina, fenitoína, carbamazepina, alopurinol, anti-inflamatórios não esteroides, entre outros². No caso relatado, foi concluído que o paciente desenvolveu o quadro de NET após ter sido exposto à sulfadiazina para tratamento de Neurotoxoplasmose, já que, imediatamente depois do diagnóstico dessa doença, todas as medicações foram suspensas e posteriormente reintroduzidas, com exceção da sulfadiazina, não havendo progressão do quadro cutâneo e recidiva.

Segundo Cabral (2004), o intervalo entre a exposição farmacológica e as manifestações iniciais da doença pode variar de 1 a 45 dias, sendo o intervalo médio de 14 dias⁸. No caso descrito, esse período compreendeu oito dias. Contribuindo para isso, o paciente era portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV), aumentando o risco de desenvolvimento da NET.²

Acerca do quadro clínico, o paciente foi admitido apresentando lesões características da fase aguda da doença, não havendo relato no prontuário de sinais prodrômicos. Como o paciente procurou o hospital após 48 horas do início dos sintomas, não foi possível aplicar o escore de gravidade para NET (SCORTEN), que prediz o prognóstico e risco de óbito do indivíduo, já que este é o prazo máximo de realização do escore.

Segundo Bolognia (2010) e Bulisani (2006), o diagnóstico da NET baseia-se na história clínica, no exame físico e na realização de exames complementares, e a

confirmação é realizada por exame anatomopatológico.^{2,6} No caso apresentado, devido à história de exposição recente ao fármaco associada à infecção pelo HIV e à exuberância do acometimento cutâneo (cerca de 90% da ASC), estabeleceu-se o diagnóstico clínico e epidemiológico dessa doença.

As medidas iniciais na abordagem ao paciente com NET foram realizadas, isto é, suspensão imediata da droga desencadeante do quadro e internação do paciente em uma UTI. Também foram oferecidos cuidados de suporte, acompanhamento diário da equipe de Dermatologia do HSCMV e avaliação pelo serviço de Oftalmologia, recomendações do autor Bologna.⁶

Além disso, foi realizada uma abordagem farmacológica, apesar de a melhor terapia medicamentosa ainda ser alvo de controvérsias na literatura atual. Diversos autores citam, como opções terapêuticas, o uso endovenoso de ciclosporina A, corticoides, plasmaférese, imunoglobulina endovenosa, ciclofosfamida, pentoxifilina e talidomida.

No caso apresentado, o paciente recebeu uma dose total de 2g/kg de IgEV, conforme a recomendação da ANVISA e dos autor Barron.^{12,13} Prins et al., por sua vez, recomendaram uma dose parcial de 1g/kg/dia por três dias consecutivos⁶, mas foi administrada ao paciente do caso descrito uma dose de 0,4g/kg/dia por período maior, isto é, cinco dias consecutivos.

Em contraste ao estudo do grupo francês Bachot, Revuz e Roujeau, que concluiu que doses menores que 2g/kg/dia durante dois dias consecutivos (dose total de 4g/kg) não demonstraram diminuição da mortalidade dos pacientes⁹, esse relato de caso demonstra que doses inferiores a essa podem estar associadas a excelentes resultados com diminuição da morbimortalidade e do custo do tratamento.

A imunoglobulina endovenosa é segura em pacientes HIV positivos, sendo inclusive utilizada em crianças portadoras dessa doença com dosagem de células CD4 menor que 200/mm³.¹⁴ Não foi encontrada na literatura contra-indicação em pacientes com Neurotoxoplasmose.

Convém ressaltar que qualquer medicação tem potencial de desencadear um quadro de farmacodermia, a qual poderá apresentar vários níveis de gravidade, incluindo óbito. Diante disso, é fundamental o diagnóstico precoce, para que haja interrupção imediata da medicação suspeita, além de um tratamento adequado que contribua para a melhor recuperação do paciente, evitando-se a progressão para desfechos graves.

5 RECOMENDAÇÕES

Diante do exposto acima, é importante que sempre seja questionado o uso recente de fármacos em pacientes com quadro de lesões cutâneas. Na suspeita de farmacodermia, a medida terapêutica de maior importância constitui a suspensão imediata do medicamento associado.

É essencial que os médicos estejam atentos aos primeiros sinais de uma reação medicamentosa leve, para detectar precocemente e interromper a evolução para NET, e tenham conhecimento sobre seu tratamento adequado para contribuir com a melhor recuperação do paciente e evitar progressão para desfechos graves.

Apesar de o estudo anatomopatológico ser importante para auxiliar na confirmação diagnóstica, o resultado deste não deve postergar o início do tratamento, visto que o diagnóstico pode ser fortemente sugerido pela história clínico-epidemiológica e a demora na instituição da terapia pode culminar em uma evolução desfavorável.

A imunoglobulina endovenosa, portanto, é uma das opções terapêuticas de destaque na NET, cujos benefícios são demonstrados em vários estudos de casos clínicos, sendo recomendada por vários especialistas. Sua eficácia pode ser observada com a diminuição da morbimortalidade, ao auxiliar na rápida recuperação das áreas acometidas pela doença, podendo ser indicada em casos graves de NET.

Vale ressaltar, ainda, que os pacientes diagnosticados com NET devem evitar futura reexposição ao agente causador da doença.

REFERÊNCIAS

- 1 NIRKEN, M. H; HIGH W. A; ROUJEAU J. C. **Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal ne-crolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis**. UptoDate, Basow, DS (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2013. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndrome-and-toxic-epidermal-necrolysis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>>. Acesso em: 24 abr. 2014.
- 2 BULISANI, A. C. P. et al. **Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva**. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, São Paulo, v. 18, n. 3, p. 292-297, jul./set. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n3/v18n3a12.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2013.
- 3 COMPARIN, C. et al. **Tratamento da necrólise epidérmica tóxica com imunoglobulina endovenosa: uma série de três casos**. An Bras Dermatol, Rio de Janeiro, v. 87, n. 3, p. 479-483, maio/jun. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v87n3/v87n3a22.pdf>>. Acesso em: 31 mar. 2013.
- 4 NORDON, D. G. et al. **Necrólise epidérmica tóxica desencadeada por alopurinol**. Relato de caso. Revista Brasileira de Clínica Médica, São Paulo, v. 9, n. 6, p. 448-450, nov./dez. 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2548>>. Acesso em: 10 mar. 2013.
- 5 FRACAROLI, T. S. et al. **Necrólise epidérmica tóxica induzida pelo lansoprazol**. An Bras Dermatol. 2013;88(1):117-20. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/101721/Necrolise-epidermica-toxica-induzida-pelo-lansoprazol>>. Acesso em: 12 mar. 2013.
- 6 BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO J. L.; RAPINI, R. P. **Dermatologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- 7 SILVA, M. C. A. et al. **Necrólise epidérmica tóxica induzida por lamotrigina**. Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul (AMRIGS), Porto Alegre, v. 50, n. 4, p. 327-330, out./dez. 2006. Disponível em: <<http://www.amrigs.com.br/revista/50-04/rc03.pdf>>. Acesso em: 20 fev. 2013.
- 8 CABRAL, L. et al. **Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell): uma patologia para as unidades de queimados**. Acta Médica Portuguesa, Coimbra, v. 17, n. 2, p. 129-140. 2004. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2004-17/2/129-140.pdf>>. Acesso em: 27 fev. 2013.

9 CRIADO, P. R. et al. **Reações cutâneas graves adversas a drogas - aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte I – Anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (doença de Lyell)**. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 79, n. 4, p. 471-488, jul./ago. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n4/v79n04a09.pdf>>. Acesso em: 2 mar. 2013.

10 14 ENSINA, L. F. et al. **Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos – Parte III**. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, v. 32, n. 5. 2009. Acesso em: 6 maio 2014.

11 HIGH, W. A; NIRKEN M.H; ROUJEAU, J. C. **Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necro-lysis: Management, prognosis, and long-term sequelae**. UptoDate, Basow, DS (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2013. Acesso em: 24 abr. 2014.

12 BARRON, S. J.; DEL VECCHIO, M. T; ARONOFF, S. C. **Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies**. Int J Dermatol, USA, 2009. Disponível em: <<http://www.mdlinx.com/dermatology/news-article.cfm/5194309/intravenous-immunoglobulin-stevens-johnson-syndrome-necrolysis>>. Acesso em: 24 abr. 2014.

13 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta Pública n. 36, de 20 de maio de 2004. Aprova as Diretrizes para o Uso de Imunoglobulinas**. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 21 maio de 2004. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B7489-5-0%5D.PDF>>. Acesso em: 16 jun. 2013.

14 MOFENSON, L. M. et al. **Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of 0.20 x 10(9)/L or more. Effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group**. JAMA, July 22-29; 268(4):483-8. 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1352363>>. Acesso em: 5 maio 2014.

ANEXOS

ANEXO A – Carta de Anuência

A Escola Superior de Ciências da Santa de Misericórdia de Vitória–ES

Carta de Anuência

Eu, André Carnevali Silva, Diretor Técnico do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória–ES, autorizo a realização da coleta de dados para o projeto de pesquisa “Uso da Imunoglobulina Endovenosa no tratamento de Necrólise Epidérmica Tóxica: relato de caso” em Hospital Filantrópico da Grande Vitória. O pesquisador responsável será o Dr. João Basílio Espindola de Souza. **Comunico que a autorização para o início da pesquisa será validada após a apresentação da carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM a esta instituição.**

Assunto do trabalho:

- () Entrevista
- () Retrospectiva em prontuários

Dr. André Carnevali da Silva
Diretor Técnico do HSCMV de Vitória–ES

ANEXO B – Termo de Compromisso dos Pesquisadores

TERMO DE COMPROMISSO DOS PESQUISADORES

Ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória,

Nós, pesquisadores abaixo assinados, responsáveis pela pesquisa intitulada **Uso da Imunoglobulina Endovenosa no tratamento de Necrólise Epidérmica Tóxica: relato de caso**, declaramos que:

Estamos cientes e assumimos o compromisso de cumprir os termos da Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde e todas as demais resoluções complementares.

Assumimos o compromisso de zelar pela privacidade e pelo sigilo das informações obtidas e utilizadas para o desenvolvimento da pesquisa.

As informações obtidas no desenvolvimento deste trabalho serão utilizadas apenas para atingir os objetivos previstos nesta pesquisa e não serão utilizadas para outras pesquisas sem o devido consentimento do referido Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Os dados obtidos ao final da pesquisa serão arquivados pelos pesquisadores, que também serão responsáveis pelo descarte dos materiais e dados depois de vencidos cinco anos do término da pesquisa.

Não há nenhum acordo restritivo à divulgação pública dos resultados. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos mediante apresentação em encontros ou periódicos científicos, quer sejam favoráveis ou não, respeitando-se sempre a privacidade e os direitos individuais dos sujeitos da pesquisa.

O CEP será comunicado da suspensão ou do encerramento da pesquisa por meio de relatório apresentado anualmente ou na ocasião da suspensão ou do encerramento da pesquisa com a devida justificativa.

(frente)

Esta pesquisa ainda não foi total ou parcialmente realizada.

Vitória, 4 de fevereiro de 2014

105 2014


Drº João Basílio E. de Souza
DERMATOLOGISTA CRM 6697 - ES
CIRURGIA DERMATOLÓGICA

Dr. João Basílio Espindola de Souza – professor da disciplina Dermatologia da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, médico dermatologista do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória–ES.



Shaira Luchini Noventa – acadêmica de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.



Thayla Baptista Campostrini – acadêmica de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

(verso)

APÊNDICES

APÊNDICE A – Critérios de gravidade para NET (SCORTEN).

| | | Pontuação |
|----------------------------|--|-----------|
| Fatores de risco | Idade maior que 40 anos | 1 |
| | Neoplasia | 1 |
| | Frequência cardíaca maior que 120bpm | 1 |
| | Acometimento da epiderme maior que 10% | 1 |
| | Ureia maior que 28mg/dL | 1 |
| | Glicose sérica maior que 252mg/dL | 1 |
| | Bicarbonato menor que 20mg/dL | 1 |
| Taxa de mortalidade | SCORTEN 0-1 = 3,2% | |
| | SCORTEN 3 = 35,3% | |
| | SCORTEN 4 = 58,3% | |
| | SCORTEN 5 ou mais = 90% | |

APÊNDICE B – Resultados dos exames laboratoriais gerais realizados durante o período de 22/02/2011 a 03/03/2011.

| Exames | 22/02 | 24/02 | 25/02 | 26/02 | 27/02 | 28/02 | 01/03 | 02/03 | 03/03 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Hemácias (x10 ⁶ /mm ³) | 4,45 | 4,37 | 4,29 | 4,18 | 3,79 | 3,57 | 3,32 | 3,40 | 3,26 |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,7 | 12,5 | 12,4 | ,1 | 11,1 | 10,6 | 9,6 | 9,9 | 9,6 |
| Hematócrito (%) | 37,7 | 36,8 | 36,6 | 35,3 | 32,4 | 30,2 | 28,1 | 28,9 | 28,5 |
| VCM (fL) | 84,7 | 84,2 | 85,3 | 84,4 | 85,5 | 85,6 | 84,6 | 85,0 | 87,4 |
| HCM (pg) | 28,5 | 28,6 | 28,9 | 28,9 | 29,3 | 29,7 | 28,9 | 29,1 | 29,4 |
| CHCM (g/dL) | 33,7 | 34,0 | 33,9 | 34,3 | 34,3 | 35,1 | 34,2 | 34,3 | 33,7 |
| RDW (%) | 16,3 | 15,9 | 16,0 | 15,9 | 16,5 | 16,5 | 16,2 | 17 | 17,2 |
| Leucócitos (x10 ³ /mm ³) | 6.950 | 2.840 | 2.600 | 3.140 | 7.170 | 7.710 | 7.440 | 7.790 | 8.400 |
| Monócitos (%) | 3 | 4 | 10 | 10 | 10 | 18 | 15 | 15 | 10 |
| Linfócitos (%) | 10 | 45 | 40 | 21 | 22 | 15 | 17 | 14 | 18 |
| Eosinófilos (%) | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| Basófilos (%) | 7 | 8 | 10 | 21 | 18 | 25 | 20 | 13 | 9 |
| Segmentados (%) | 80 | 43 | 39 | 46 | 49 | 39 | 47 | 52 | 59 |
| Plaquetas (x10 ³ /mm ³) | 164 | 271 | 264 | 244 | 267 | 283 | 247 | 280 | 271 |
| Sódio (mEq/L) | 140 | 131 | 132 | 132 | 131 | 131 | 133 | 135 | 134 |
| Potássio (mEq/L) | 3,8 | 4,1 | 3,7 | 3,9 | 3,7 | 3,6 | 3,2 | 3,1 | 3,7 |
| Cálcio (mg/dL) | - | 7,7 | 8,4 | 8,4 | 7,6 | - | - | 7,3 | - |
| Magnésio (mg/dL) | 2,4 | 1,9 | 2,2 | 1,6 | 1,9 | 1,8 | - | 1,9 | 1,3 |
| Ureia (mg/dL) | 22 | 20 | 29 | 22 | 13 | 12 | 10 | 10 | 10 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,7 | 0,7 | 0,6 | 0,5 | 0,7 | 0,6 | 0,6 | 0,7 | 0,6 |
| TGO (AST) (U/L) | 17 | 32 | 24 | 29 | 25 | 33 | 44 | - | 39 |
| TGP (ALT) (U/L) | 50 | 62 | 38 | 38 | 29 | 29 | 29 | - | 32 |
| Fosfatase alcalina (U/L) | 54 | - | - | - | - | - | - | 80 | 71 |
| GGT (U/L) | 90 | - | - | - | - | - | - | 58 | 52 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | - | 2,3 | - | - | - | - | - | - | - |
| Bilirrubina indireta (mg/dL) | - | 1,3 | - | - | - | - | - | - | - |
| Bilirrubina direta (mg/dL) | - | 1,0 | - | - | - | - | - | - | - |
| Albumina (g/dL) | - | 3,2 | - | - | - | - | - | 2,5 | - |
| Proteínas totais (g/dL) | - | 5,3 | - | - | - | - | - | 4,8 | - |
| TAP | | | | | | | | | |
| Tempo (s) | - | 12,4 | 14,7 | 13,5 | 17,9 | 12,1 | 12,0 | 12,9 | 12,3 |
| Atividade (%) | - | 92 | 67 | 79 | 53 | 97 | 100 | 89 | 95 |
| INR | - | 1,04 | 1,24 | 1,13 | 1,49 | 1,01 | 1,00 | 1,08 | 1,03 |
| TTPA | | | | | | | | | |
| Tempo (s) | - | 24,9 | 30,1 | 23,0 | 29,9 | 26,0 | 23,7 | - | 26,5 |
| PCR (mg/dL) | - | - | - | 77,0 | 77,2 | - | - | 78,2 | 71,9 |
| VHS (mm/h) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Nota: Prontuário de C.F.A. arquivado no HSCMV

VCM= Volume corpuscular médio; HCM= Hemoglobina corpuscular média; CHCM= Concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW= Red Cell Distribution Width, TGO= Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP= Transaminase glutâmico- pirúvica; Gama-GT= Gama glutamil transferase; TAP= Tempo ativo da protrombina; TTPA= Tempo de tromboplastina parcial ativada; INR= Índice internacional normalizado; PCR= Proteína C reativa; VHS= Velocidade de hemossedimentação.

APÊNDICE C – Resultados dos exames laboratoriais gerais realizados durante o período de 04/03/2011 a 20/03/2011.

| Exames | 04/03 | 05/03 | 06/03 | 08/03 | 09/03 | 11/03 | 14/03 | 16/03 | 20/03 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Hemácias (x10 ⁶ /mm ³) | 3,41 | 3,48 | 3,45 | 3,83 | 3,71 | 4,13 | - | 3,95 | 4,16 |
| Hemoglobina (g/dL) | 9,9 | 10,3 | 10,1 | 11,1 | 10,9 | 11,9 | - | 11,6 | 11,9 |
| Hematócrito (%) | 30,0 | 31,0 | 30,9 | 33,8 | 33,0 | 36,6 | - | 35,0 | 37,2 |
| VCM (fL) | 88,0 | 89,1 | 89,6 | 88,0 | 88,9 | 88,6 | - | 88,6 | 89,4 |
| HCM (pg) | 29,0 | 29,6 | 29,3 | 28,9 | 29,4 | 28,8 | - | 29,4 | 28,6 |
| CHCM (g/dL) | 33,0 | 33,2 | 32,7 | 32,8 | 33,0 | 32,5 | - | 33,1 | 32,0 |
| RDW (%) | 17,5 | 17,7 | 17,4 | 17,0 | 17,1 | 16,7 | - | 16,5 | 16,3 |
| Leucócitos (x10 ³ /mm ³) | 7.590 | 5.620 | 4.550 | 3.480 | 3.390 | 3.540 | - | 5.530 | 5.580 |
| Monócitos (%) | 8 | 12 | 10 | 13 | 13 | 14 | - | 17 | 1 |
| Linfócitos (%) | 14 | 14 | 22 | 21 | 24 | 40 | - | 28 | 23 |
| Eosinófilos (%) | 2 | 3 | 3 | 1 | 3 | 5 | - | 13 | 8 |
| Basófilos (%) | 5 | 10 | 4 | 19 | 7 | 4 | - | 4 | 8 |
| Segmentados (%) | 71 | 61 | 61 | 46 | 53 | 37 | - | 38 | 44 |
| Plaquetas (x10 ³ /mm ³) | 296 | 344 | 323 | 311 | 199 | 273 | - | 335 | 40 |
| Sódio (mEq/L) | 136 | 137 | 136 | 135 | 135 | 141 | - | 139 | 140 |
| Potássio (mEq/L) | 3,7 | 4,2 | 4,9 | 4,1 | 4,7 | 4,2 | - | 4,2 | 4,6 |
| Cálcio (mg/dL) | - | - | - | 2,0 | - | - | - | - | - |
| Magnésio (mg/dL) | 1,5 | 2,0 | 2,2 | 2,0 | 1,7 | - | - | - | 2,1 |
| Ureia (mg/dL) | 10 | 9 | 6 | 14 | 12 | 10 | 9 | 10 | 3 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,6 | 0,6 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,5 | 0,8 | 0,7 | 0,8 |
| TGO (AST) (U/L) | 22 | 28 | 51 | 34 | 55 | - | - | - | - |
| TGP (ALT) (U/L) | 28 | 34 | 30 | 29 | 30 | - | - | - | - |
| Fosfatase alcalina (U/L) | - | - | - | 86 | 77 | - | - | - | - |
| GGT (U/L) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Bilirrubina total (mg/dL) | - | - | - | 0,3 | 0,3 | - | - | - | - |
| Bilirrubina indireta (mg/dL) | - | - | - | 0,1 | 0,1 | - | - | - | - |
| Bilirrubina direta (mg/dL) | - | - | - | 0,2 | 0,2 | - | - | - | - |
| Albumina (g/dL) | - | - | - | 3,2 | - | - | - | - | - |
| Proteínas totais (g/dL) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| TAP | | | | | | | | | |
| Tempo (s) | 12,0 | - | 12,8 | 12,0 | - | - | - | - | - |
| Atividade (%) | 100 | - | 88 | 100 | - | - | - | - | - |
| INR | 1,00 | - | 1,07 | 1,00 | - | - | - | - | - |
| TTPA | | | | | | | | | |
| Tempo (s) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| PCR (mg/dL) | 39 | 39 | - | 9,3 | 7,4 | 9,7 | - | 3,8 | 35,9 |
| VHS (mm/h) | - | 81 | 76 | 62 | 60 | - | - | - | - |

Nota: Prontuário de C.F.A. arquivado no HSCMV

VCM= Volume corpuscular médio; HCM= Hemoglobina corpuscular média; CHCM= Concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW= Red Cell Distribution Width, TGO= Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP= Transaminase glutâmico- pirúvica; Gama-GT= Gama glutamil transferase; TAP= Tempo ativo da protrombina; TTPA= Tempo de tromboplastina parcial ativada; INR= Índice internacional normalizado; PCR= Proteína C reativa; VHS= Velocidade de hemossedimentação.