



NET induzida por fluconazol em paciente HIV positivo

NET induced by fluconazole in an HIV-positive patient

DOI: 10.56238/isevjhv2n5-004

Recebimento dos originais: 04/08/2023

Aceitação para publicação: 25/08/2023

Taís Lins de Amorim

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7933965693543112>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB)

Mariana Santos Brito

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5290547025374847>
Centro Universitário Redentor (UniRedentor)

Pedro Henrique Silva de Almeida

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1808213279714061>
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)

Tiago Silveira do Carmo

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0158621866375093>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB)

Eduardo Schneider Grandi

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5794938492047883>
Universidade do Vale do Itajai (UNIVALI)

Claythianne Tenório de Assunção

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6273277537283718>
Centro Universitário Tiradentes, UNIT/AL

Alba Letícia Peixoto Medeiros

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6003152972450945>
Centro Universitário Cesmac

Natália Ingrid Gomes Melo

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8643585577474775>
Centro Universitário Tiradentes, UNIT/AL

RESUMO

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é uma enfermidade rara que foi descrita pela primeira vez em 1956, por Lyell. Sua incidência é em torno de 0,4 a 2 casos para cada 1 milhão de pessoas por ano (LEWERENZ, V. et al., 2006) (DE MENDOZA-SABILLÓN et al., 2017). Apesar de rara, possui uma mortalidade significativa, chegando a 25% nos adultos. É caracterizada por descamação da pele, eritema, necrose e formação de bolhas de fácil deslocamento tanto em pele quanto em mucosas. Os sintomas incluem, ainda, dores pelo corpo, febre, calafrios, tosse e ceratoconjuntivite. As lesões também podem estar localizadas em trato respiratório, digestivo e urinário, mas com menor frequência.

Palavras-chave: Necrólise Epidérmica Tóxica, HIV, Lesões de pele.

1 INTRODUÇÃO

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é uma enfermidade rara que foi descrita pela primeira vez em 1956, por Lyell.¹ Sua incidência é em torno de 0,4 a 2 casos para cada 1 milhão de pessoas por ano (LEWERENZ, V. et al., 2006) (DE MENDOZA-SABILLÓN et al., 2017). Apesar de rara, possui uma mortalidade significativa, chegando a 25% nos adultos. É caracterizada por descamação da pele, eritema, necrose e formação de bolhas de fácil deslocamento tanto em pele quanto em mucosas. Os sintomas incluem, ainda, dores pelo corpo, febre, calafrios, tosse e ceratoconjuntivite. As lesões também podem estar localizadas em trato respiratório, digestivo e urinário, mas com menor frequência (POR, J.; BENEDETTI., 2023) (TSENG, J.; MAURER, T.; MUTIZWA, M. M., 2015) , (TSENG, J.; MAURER, T.; MUTIZWA, M. M., 2016).

Um importante diagnóstico diferencial da NET é a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que também apresenta acometimento cutâneo, de mucosas e sistêmico. O que diferencia as duas enfermidades é a extensão das lesões de pele, pois enquanto na SSJ o acometimento é menor que 10%, na NET a sua extensão é maior, caracterizada por mais de 30% (MONASTIRLI, A. et al., 2008) (OFOMA, U. R.; CHAPNICK, E. K., 2009) (GEORGE, J. et al., 2012) (TSENG, J.; MAURER, T.; MUTIZWA, M. M., 2016) (ISLAM, S.; SINGER, M.; KULHANJIAN, J., 2014). Ambas são consideradas reações medicamentosas severas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), devido a sua necessidade de hospitalização, a sua grande morbidade e incapacidade, e a ameaça à vida (DE MENDOZA-SABILLÓN et al., 2017).

A mais importante causa de NET é a medicamentosa, correspondendo a até 80% dos casos. Nesse cenário, mais de 100 drogas estão envolvidas, sendo as principais as seguintes: sulfonamidas, alopurinol, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, anti-inflamatórios não esteróides e nevirapina. Um medicamento também envolvido no desencadeamento da doença, porém, de forma menos comum é o Fluconazol (DE MENDOZA-SABILLÓN et al., 2017) (ISLAM, S.; SINGER, M.; KULHANJIAN, J., 2014) (OFOMA, U. R.; CHAPNICK, E. K., 2009).

O Fluconazol é um antifúngico sintético utilizado principalmente para tratamento de micoses, incluindo infecções superficiais e sistêmicas causadas por *Cândida*, além de alguns tipos de meningites e, empiricamente, em pacientes portadores do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em estados críticos. É uma medicação que costuma ser bem tolerada, inclusive em crianças, com poucos efeitos adversos, mas, quando ocorrem, os mais comuns são náusea, cefaléia, vômitos e sintomas gastrointestinais leves. As reações dermatológicas causadas por essa substância são

raras (AZON-MASOLIVER, A.; VILAPLANA, J., 1993) (GEORGE, J. et al., 2012) (MONASTIRLI, A. et al., 2008) (OFOMA, U. R.; CHAPNICK, E. K., 2009).

Pacientes portadores de HIV são mais suscetíveis às reações adversas raras das medicações, incluindo as reações de pele. O risco da incidência de NET em portadores de HIV que fazem uso de Fluconazol aumenta em até 1000 vezes, em comparação com a população geral (AZON-MASOLIVER, A.; VILAPLANA, J., 1993) (ISLAM, S.; SINGER, M.; KULHANJIAN, J., 2014) (OFOMA, U. R.; CHAPNICK, E. K., 2009) (TSENG, J.; MAURER, T.; MUTIZWA, M. M., 2015).

2 OBJETIVO

Esse artigo tem por objetivo relatar um caso raro de NET, em paciente HIV positivo, devido ao uso de Fluconazol.

3 METODOLOGIA

As informações aqui relatadas foram coletadas através de uma minuciosa revisão de prontuário médico, entrevista com o paciente, fotografias, exames complementares e revisão de literatura, para embasamento científico, sobre o tema na base de dados National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

4 RELATO DE CASO

Paciente masculino, 53 anos, em situação de rua, etilista crônico – ingestão de 3 litros de destilados por dia, em acompanhamento no CAPS, e portador do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) há 33 anos, tendo cessado uso da Terapia Antirretroviral (TARV) há 1 ano. Em uso contínuo de Sertralina, Tiamina, Carbamazepina e Diazepam. Deu entrada em Serviço Médico hospitalar em regular estado geral, com queixa de múltiplas pápulas e placas purpúricas e dolorosas, inicialmente em tronco e face que progrediram para membros inferiores e dorso, pruridos em mãos e pés, dor, hiperemia e descamação em todo corpo, inclusive em genitália externa. Além disso, apresentava astenia importante, febre e mal estar geral.

O quadro iniciou sete dias após uso de Fluconazol para tratamento de onicomicose no pé direito. Foi então internado em leito de enfermaria para tratamento e suporte. Nos dias seguintes à internação, houve disseminação das lesões e as pápulas evoluíram para bolhas e áreas de necrose descamativas com acometimento de cerca de 70% da superfície corporal, incluindo pele e mucosa. As imagens referentes ao início da internação estão ilustradas nas figuras 1, 2, 3 e 4 e mostram

sinais clássicos da NET como lesões em alvo e sinal de Nikolsky, o que corrobora com a predisposição de infecções secundárias.

Imagem 1: Imagem



Fonte: Imagem autoral

2: descrição da imagem



Fonte: imagem autoral

Imagem 3:



Fonte: Imagem autoral

Imagem 4:



Fonte: Imagem autoral

Aproximadamente 1 mês depois da internação, foi levantada a hipótese diagnóstica de meningococemia, que foi descartada após realização de punção lombar para estudo anatomopatológico. Após isso, foi estabelecido o diagnóstico Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), analisando os aspectos clínicos e epidemiológicos do paciente. Com o diagnóstico estabelecido, foi iniciado o tratamento de suporte e vigilância infecciosa.

4.1 CONDUTA

O resultado da hemocultura realizada no início da internação evidenciou *Acinetobacter baumannii* (AB), levando ao início da antibioticoterapia, tanto pelo achado do exame, quanto pelo imunocomprometimento do paciente. Para tanto, fez uso dos seguintes antibióticos em sequência: Piperacilina-Tazobactam, Ceftriaxona e Imipenem, sem sucesso terapêutico, levando à administração da associação de Meropenem, Ampi-Sulbactam e Polimixina. Após 15 dias, uma nova hemocultura foi realizada e não mostrou crescimento de microrganismos.

O paciente foi submetido à Tomografia Computadorizada (TC) de Tórax sem contraste, visto que o quadro sistêmico da hipótese principal pode cursar com pneumocistose, esta que evidenciou: “Linfonomegalias axilares bilaterais e linfonodos mediastinais em número maior que o habitual, alguns proeminentes, inespecíficos. Discretas opacidades pulmonares bilaterais, que podem estar relacionadas a processo inflamatório/ infeccioso.” Submeteu-se também a TC de Crânio, para descartar uma possibilidade de meningoencefalite, a qual demonstrou “Leve grau de redução volumétrica encefálica difusa”, resultado o qual corroborou o descarte da hipótese. Outros exames complementares, coletados no início da terapêutica: Hemoglobina: 13,9g/dL; Hematócrito: 39,0%; Leucócitos: 3850/mm³; segmentados: 68%; linfócitos: 14%; plaquetas: 156000/mm³. Bilirrubina total: 0,46mg/dL. PCR: 8,58mg/L. Potássio: 3,7mmol/l. Sódio: 134mmol/l. AST: 28U/L. ALT: 30U/L. Lactato desidrogenase: 190U/L. Creatinina: 0,5mg/dL. Carga viral prévia à internação: 463.557 e CD4: 77.

A remissão da doença ocorreu 28 dias após início do tratamento supracitado, conforme é possível observar nas imagens abaixo:

Imagem 5:



Fonte: Imagem autoral

Imagem 6:



Fonte: Imagem autoral

5 DISCUSSÃO

A reação adversa a um determinado medicamento é caracterizada como sendo uma resposta danosa, não intencional, ocorrida após administração de drogas, seja para fins profiláticos ou para tratamento (OFOMA, U. R.; CHAPNICK, E. K., 2009).

A reação cutânea adversa é considerada como grave quando a resposta em virtude do uso do medicamento provoca alterações na estrutura e/ou função da pele, anexos ou mucosas, podendo ocasionar hospitalização, deficiência e até mesmo a morte. Padrões clássicos de reações graves a drogas incluem angioedema, dermatite esfoliativa, SSJ e NET (OFOMA, U. R.; CHAPNICK, E. K., 2009).

Ao passo que a SSJ pode ser causada por medicamentos e infecções, a NET é, na maioria das vezes, desencadeada por fármacos. Os mecanismos fisiopatológicos tanto de SSJ quanto da NET ainda não estão devidamente esclarecidos, no entanto, os estudos apontam que ocorre uma alteração resultante de um defeito inato ou adquirido na fase 2 de enzimas de desintoxicação e no crescimento de isoformas do citocromo P450, que realiza o processamento do medicamento responsável pelos metabólitos reativos. Essas peculiaridades metabólicas podem acarretar elevação dos níveis de compostos que irão servir de possíveis imunógenos ou causadores de um efeito tóxico direto na célula (OFOMA, U. R.; CHAPNICK, E. K., 2009). Ademais, acredita-se que ocorra uma resposta mediada por células T, com ativação de linfócitos T CD8+, levando à apoptose dos queratinócitos (LEWERENZ, V. et al., 2006).

A infecção por HIV é um fator de risco bem conhecido para o desenvolvimento de SSJ e NET, porém, apesar da desordem imunológica certamente estar envolvida, os mecanismos exatos pelos quais esses pacientes apresentam uma maior predisposição não são esclarecidos (TSENG, J.; MAURER, T.; MUTIZWA, M. M., 2015).

Entretanto, a literatura associa o aumento da incidência das NET identificadas em pacientes com HIV/SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) à deficiência de glutathione, importante via de desintoxicação (OFOMA, U. R.; CHAPNICK, E. K., 2009). Além disso, os pacientes com HIV/SIDA têm um aumento do número de policlonalidades anormais de células B que são ativadas de forma inadequada para secretar imunoglobulinas, formando imunocomplexos circulatórios e autoimunes. Esses mecanismos justificam o motivo pelo qual os pacientes infectados pelo HIV são mais suscetíveis à NET induzida por medicamentos. Logo, nos casos de NET por fármacos, a infecção por HIV precisa ser descartada sempre (GEORGE, J. et al., 2012).

Nesse sentido, o fluconazol age como inibidor do citocromo P450, especialmente nas isoenzimas CYP1A2, 2C19, 2C9 e 3A4 (AZON-MASOLIVER, A.; VILAPLANA, 1993). .Em

geral, os efeitos adversos do fluconazol são hematológicos, neurológicos, metabólicos, hepáticos, gastrointestinais, endócrinos e cutâneos. No entanto, os efeitos cutâneos apresentados habitualmente são leves, como prurido, erupções do tipo maculopapular, alopecia, dermatite esfoliativa, angioedema e púrpura, diferentemente do que ocorreu no caso do paciente relatado, em que aproximadamente 70% da superfície corporal foi atingida, com envolvimento de pele e mucosa, caracterizado como NET, complicação rara após o uso de fluconazol.

A NET, em geral, se inicia entre uma semana e dois meses após o uso do medicamento, sendo o mais comum sua ocorrência nas duas primeiras semanas (LEWERENZ, V. et al., 2006). Diante disso, comprova-se no caso relatado que a NET foi induzida pelo uso do fluconazol, pois o paciente começou a apresentar as lesões após 7 dias do seu uso. A hipótese de que a NET tenha sido causada pela Carbamazepina, medicamento que também se apresenta como fator desencadeante, foi descartada, tendo em vista que o uso de longa data nunca resultou em nenhuma reação adversa.

No tratamento da NET não há uma terapia definida, no entanto, suspender o medicamento causador é uma ação indispensável. As medidas de suporte, em geral, são as mesmas oferecidas para pacientes vítimas de queimaduras (hidratação, correção de distúrbios hidroeletrólíticos, controle de temperatura, acompanhamento dos parâmetros inflamatórios e tratamento de infecções secundárias). Há controvérsias a respeito do uso dos glicocorticosteróides, porém alguns autores afirmam que podem ser utilizados no início da doença, à princípio com uma dose alta, mas com subsequente redução da dose (LEWERENZ, V. et al., 2006).

Os antibióticos de amplo espectro administrados no paciente foram realizados com objetivo de tratar a infecção secundária pelo *Acinetobacter baumannii*, que o acometeu em virtude de sua alta carga viral e da cessação da TARV. De acordo com YANG, J. et al. 2018, os pacientes imunossuprimidos, com doenças graves de base, assim como sujeitos a procedimentos invasivos e/ou antibióticos de amplo espectro, são suscetíveis à infecção por AB.

A NET é uma doença que apresenta um risco aumentado para o desenvolvimento de sepse e, por esse motivo, alguns medicamentos imunossupressores, como ciclosporina A e ciclofosfamida podem ser administrados sob cuidados médicos intensivos. Além disso, há relatos de sucesso no tratamento com o uso de plasmáfereze, hemofiltração e imunoglobulinas endovenosas (LEWERENZ, V. et al., 2006). Diante do caso descrito, o paciente não fez uso desses medicamentos, mas obteve um desfecho positivo após a suspensão do fluconazol, medidas de suporte e tratamento da infecção associada com o uso de antibióticos.



6 CONCLUSÃO

Diante do caso relatado e dos achados na literatura, a NET induzida por fluconazol é rara e a sua correlação com pacientes portadores de HIV pode estar correlacionado com a hipótese da deficiência da glutatona e da resposta imunológica aos antígenos, pois são mecanismos que justificam a reação adversa ao medicamento. Assim, o fluconazol é uma droga útil e que oferece segurança, conforme revisado em literatura, além de apresentar poucos eventos adversos graves, todavia é necessária atenção e uso com cautela nos portadores de HIV.

Sabe-se que o tratamento foi realizado em tempo hábil e cabe enaltecer a importância do correto diagnóstico e início de terapêutica adequada para um melhor prognóstico do quadro. Nesse sentido, cabe ressaltar também a importância da detecção de sinais e sintomas dermatológicos, correlacionando-os com os sistêmicos, visto que algumas patologias como a NET podem evoluir rapidamente para quadros fatais, o que corrobora a importância do diagnóstico e tratamento precoce.

REFERÊNCIAS

- AZON-MASOLIVER, A.; VILAPLANA, J. Case Report Fluconazole-Induced Toxic Epidermal Necrolysis in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection Key Words Fluconazole Human immunodeficiency virus Toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*, v. 187, p. 268–269, 1993.
- DE MENDOZA-SABILLÓN et al. Síndrome de Stevens-Johnson con evolución a necrólisis epidérmica tóxica secundaria a fármaco poco frecuente: Reporte de un caso. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, v. 98, n. 1, p. 13–20, 1 mar. 2017.
- GEORGE, J. et al. Toxic epidermal necrolysis caused by fluconazole in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, v. 3, n. 3, p. 276–278, set. 2012.
- ISLAM, S.; SINGER, M.; KULHANJIAN, J. PERINATAL/NEONATAL CASE PRESENTATION. *Journal of Perinatology*, v. 34, p. 792–794, 2014.
- JEANNET, M. et al. Anti-cephalothin antibody and Coombs'-positive hemolytic anemia. *Ann Intern Med*, v. 217, n. 2, p. 338–386, 1971.
- LEWERENZ, V. et al. Toxische epidermale Nekrolyse. *Der Hautarzt*, v. 57, n. 4, p. 322–324, abr. 2006.
- MONASTIRLI, A. et al. Fluconazole-induced Stevens-Johnson Syndrome in a HIV-negative Patient. *Acta Dermato Venereologica*, v. 88, n. 5, p. 521–522, 2008.
- OFOMA, U. R.; CHAPNICK, E. K. Fluconazole induced toxic epidermal necrolysis: a case report. *Cases Journal*, v. 2, n. 1, 20 nov. 2009.
- POR, J.; BENEDETTI. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise epidérmica tóxica (NET) SOBRE A MSD CARREIRAS NA MSD INVESTIGAÇÃO NO MUNDO TODO MANUAL MSD Versão Saúde para a Família. [s.l: s.n.]. Acesso em: 13 ago. 2023.
- TSENG, J.; MAURER, T.; MUTIZWA, M. M. HIV Associated Toxic Epidermal Necrolysis at San Francisco General Hospital: A 13 Year Retrospective Review. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, v. 16, n. 1, p. 37–41, 2015.
- TSENG, J.; MAURER, T.; MUTIZWA, M. M. HIV-Associated Toxic Epidermal Necrolysis at San Francisco General Hospital. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*, v. 16, n. 1, p. 37–41, 7 jul. 2016.
- YANG, J. et al. Characteristics and Outcomes of *Acinetobacter baumannii* Infections in Patients with HIV: A Matched Case-Control Study. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, 23 out. 2018.