

# REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE À CARBAMAZEPINA ASSOCIADA A QUADRO CLÍNICO SEVERO: RELATO DE CASO

Carbamazepine hypersensitivity reaction associated with severe clinical condition:  
Case Report

Maurício Assis Rodrigues\*<sup>1</sup>; Fabiano de Souza Santos Filho<sup>2</sup>; Oscar Lara Rocha Junior<sup>3</sup>; Carlos Eduardo Faria Ferreira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Biólogo do XY Diagnóstico Laboratório de Biotecnologia; Acadêmico do Curso de Farmácia da Faculdade de Medicina de Campos

<sup>2</sup>Acadêmico do Curso de Farmácia da Faculdade de Medicina de Campos

<sup>3</sup>Médico Infectologista do Hospital Escola Álvaro Alvim

<sup>4</sup>Farmacêutico Chefe da Farmácia do Hospital Álvaro Alvim; Professor do Curso de Farmácia da Faculdade de Medicina de Campos

\*Autor de correspondência e-mail: [mauricioassis@hotmail.com](mailto:mauricioassis@hotmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** A carbamazepina é um anticonvulsivante aromático amplamente utilizado para o tratamento de crises convulsivas e transtorno bipolar, já tendo sido verificadas reações de hipersensibilidade. **Objetivo:** Relatar caso de reação de hipersensibilidade à carbamazepina. **Relato de Caso:** Paciente do sexo masculino, branco, 49 anos, foi admitido na clínica médica apresentando episódios de febre e erupções cutâneas exantemáticas em tronco, face e membros. Possui histórico de tratamento psiquiátrico, fazendo uso regular de medicamentos psicoterápicos como rivotril, pimizida e carbamazepina. Após discussão do caso, a equipe multidisciplinar do hospital discutiu a possibilidade de hipersensibilidade à carbamazepina e solicitou a suspensão da droga. Após esta conduta, no decorrer de poucos dias evoluiu com regressão total dos sintomas. **Conclusões:** As reações de hipersensibilidade a medicamentos representam um problema de saúde pública. A identificação precoce destas reações minimiza o sofrimento do paciente, reduz gastos públicos com internações e promove melhor acesso à saúde pela população em geral.

**Descritores:** Carbamazepina, Efeitos Colaterais e Reações Adversas a Medicamentos, Anticonvulsivantes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Carbamazepine is an aromatic anticonvulsant widely used for the treatment of seizures and bipolar disorder, and one of the drugs involved in hypersensitivity reactions. **Objective:** Report a case of carbamazepine hypersensitivity. **Case Report:** Male, white, 49, was admitted to the medical clinic presenting episodes of fever and rash skin rash on the body, face and limbs. It has a history of psychiatric treatment, making regular use of psychotherapeutic drugs as Rivotril, pimozide and carbamazepine. After discussing the case, the hospital's multidisciplinary team discussed the possibility of hypersensitivity to carbamazepine and requested the suspension of the drug. After this conduct in a few days progressed with total regression of symptoms. **Conclusions:** Hypersensitivity reactions to anticonvulsants like carbamazepine represent a public health problem. Early identification of these reactions minimizes the suffering of the patient, reduces public spending on admissions and promotes better access to healthcare for the population in general.

**Keywords:** Carbamazepine, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Anticonvulsants.

## INTRODUÇÃO

A carbamazepina é anticonvulsivante aromático amplamente utilizado no tratamento de crises convulsivas, transtorno bipolar, neuralgia trigeminal e dor crônica, e uma das mais frequentes causas de reações de hipersensibilidade a drogas dentre esta classe de fármacos<sup>1</sup>. Ocasionalmente, causa severas reações adversas cutâneas como síndrome de hipersensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica<sup>2,3</sup>.

As reações de hipersensibilidade a drogas afetam mais que 7% da população em geral, se constituindo em grave problema de saúde pública. As reações de hipersensibilidade alérgica e não alérgica representam 15% das RAM<sup>4</sup>. As reações alérgicas a medicamentos podem envolver qualquer órgão ou sistema. A pele é o órgão mais frequentemente acometido e sabe-se que um mesmo fármaco pode estar envolvido em mais de um tipo de reação cutânea<sup>5</sup>.

Síndrome de hipersensibilidade anticonvulsivante (SHA) é caracterizada por febre, *rash* cutâneo e raro envolvimento de órgãos internos, mas com potencial risco de vida após a administração de anticonvulsivante, mais comumente anticonvulsivantes aromáticos<sup>6</sup>.

Este trabalho tem como objetivo relatar caso de reação de hipersensibilidade à carbamazepina com melhora clínica após a suspensão do fármaco. O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CONEP) com número de registro 41627014.7.0000.5244.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, branco, 49 anos, foi admitido no setor de clínica médica na unidade hospitalar com queixa de erupções cutâneas generalizadas (Figuras 1, 2 e 3), febre, dor de cabeça, mal estar e náuseas. Revisão de prontuário revelou que paciente possui acompanhamento psiquiátrico e psico-ocupacional de psicólogo por quadros depressivos desde os últimos 30 anos, mantendo uso regular de medicamentos psicoterápicos: rivotril (2mg/noite) e pimozida (1mg/noite). Aproximadamente 50 dias antes de sua internação, foi incluída na terapêutica a carbamazepina (100mg/dia). Além disso, paciente admitiu fazer uso de droga ilícita (*Cannabis sativa* – “maconha”), tabagismo e etilismo durante a adolescência.

Antes de sua admissão na clínica médica, foi investigado com a dermatologista e tratado com prednisona, entretanto, não houve melhora clínica. Foi imediatamente encaminhado à unidade de internação hospitalar para melhor investigação. No primeiro dia de internação seguiu com a seguinte terapêutica: prednisona 40mg, fluconazol, nistatina e dexametasona tópica, sintomáticos e mantendo os medicamentos psicotrópicos de uso contínuo. Após dois dias seguindo este tratamento medicamentoso, não foi observado qualquer melhora do quadro clínico e os familiares do paciente queixaram-se do agravamento dos sintomas.

O relatório médico no dia da internação descreveu: “lesões exantemáticas com curso de 45 dias de evolução, havendo episódios de febre de 38°C com calafrios por



Figura 1: Imagem de membro durante a internação.



Figura 2: Imagem de tórax durante a internação.



Figura 3: Imagem dorsal durante a internação.

2 dias logo no início do quadro, sendo posteriormente recorrente; teve associação com cefaléia frontal, queda do estado geral, artralgia genicular bilateral e náusea, sem comprometimento genitourinário; aproximadamente 15 dias antes da internação, evoluiu com distribuição e progressão das lesões descamativas em tronco, face e membros, com formas variadas e conjuntas em algumas áreas; adicionalmente, houve aparecimento de bolhas em cavidade oral (jugal, mucosa gengival, lingual e orofaringe) – exantemas”.

Resultado do exame laboratorial realizado no segundo dia de internação: transaminase oxalacética 68 U/ml; transaminase pirúvica 142 u/L; fosfatase alcalina 55 U/L; leucócitos globais 16.600 milhões/mm<sup>3</sup>. Após discussão do caso pela equipe multidisciplinar do hospital, discutiu-se a hipótese diagnóstica de reação de hipersensibilidade a carbamazepina. No terceiro dia de internação foi realizada a troca da carbamazepina por citalopram e introduziu-se corticoterapia com prednisona. Novo exame laboratorial realizado após 6 dias de suspensão da carbamazepina mostrou melhora: transaminase oxalacética 24 U/ml; transaminase pirúvica 71 u/L; leucócitos globais 10.700 milhões/mm<sup>3</sup>. O resultado da biópsia de pele revelou patologia cutânea de dermatite atópica, sendo confirmada pelo diagnóstico clínico.

Após a suspensão da carbamazepina, evoluiu no decorrer de poucos dias com regressão total dos sintomas. No momento da alta hospitalar, foi prescrita terapêutica de prednisona 20mg por 7 dias, seguida por prednisona 10mg por mais 7 dias, dexclorfeniramina 2mg, omeprazol 40mg e fisiogel solução corporal conforme receita; mantendo os medicamentos psicoterapêuticos de uso contínuo rivotril, pimizida e citalopram.

Seis meses após alta hospitalar, paciente permanece assintomático. Baseado na clínica, acompanhamento do paciente, exames laboratoriais e favorável progressão de melhora do paciente após a suspensão da droga, conclui-se o provável diagnóstico de reação de hipersensibilidade à carbamazepina.

## DISCUSSÃO

Relatamos caso de reação de hipersensibilidade a carbamazepina apresentando sintomas de lesões exantemáticas generalizadas, febre, mal estar, náuseas e queda do estado geral. Este quadro clínico teve início após alguns dias de uso da carbamazepina 100mg/dia, mas com regressão total dos sintomas em poucos dias com a retirada do fármaco. Comparamos nosso caso com outros relatos na literatura de hipersensibilidade a carbamazepina (Tabela 1).

Estudo de Tennis e Stern 1997 sugeriu que o risco de reação de hipersensibilidade a anticonvulsivante (RHA) ocorre em até 60 dias após a primeira ou segunda prescrição em novos usuários de fenitoina ou carbamazepina, com incidência de 4,5 e 4,1 a cada 10.000 casos, respectivamente. Já em outro estudo de Gogtay *et al.* 2005, uma RHA pode iniciar-se de 1 a 12 semanas após o início da terapia, com estimativa de frequência entre 1/1000 a 1/10.000 exposições. Em nosso relato, os primeiros sintomas surgiram apenas em poucos dias após a administração da carbamazepina, permanecendo por 45 dias.

Pesquisa de Kim *et al.* 2011 com 24 pacientes acometidos por reação de hipersensibilidade à carbamazepina, teve média de idade de 52.1 anos (+15.1). A duração da reação teve média de 25.9 dias. A RHA exibe alta taxa de

**Tabela 1:** Características de casos de hipersensibilidade a carbamazepina.

Referência	Sexo/Idade (anos)	CBZ (mg/dia)	Tempo de início da reação após uso CBZ (dias)	Sintomas	Desfecho Clínico
Nosso Estudo	M/49	100	7	Erupções cutâneas exantemáticas, dor de cabeça, febre, náusea e erupções bulhosas em cavidade oral.	Regressão dos sintomas
Kim et al. 2011 <sup>7</sup>	M/37	200	NI	Erupção bulhosa, eritema multiforme, febre e hepatite.	Regressão dos sintomas
	M/50	600	NI	Erupção maculopapular, dermatite esfoliativa, febre, hepatite e nefrite.	Regressão dos sintomas
Schweitzer I. 2011 <sup>8</sup>	F/22	400	21	Rash eritematoso maculopapular em braço e tórax, febre, taquicardia, letargia, intolerante a exercício, dor muscular e sudorese noturna.	Óbito
Salzman et al. 1997 <sup>9</sup>	M/13	800	17	Febre, rash, conjuntivite, hepatite e miocardite.	Óbito
Hopen et al. 1981 <sup>10</sup>	M/37	600	8	Febre, exantema maculopapular generalizado.	Óbito
	M/23	400	260	Náusea, dor epigástrica e hepatite.	Óbito
Ganeva et al. 2008 <sup>11</sup>	M/50	NI	28	Febre, exantema maculopapular generalizado.	Regressão dos sintomas
	M/28	NI	NI	Erupção cutânea com severo prurido, febre alta e calafrios.	Regressão dos sintomas

M: masculino; F: feminino; CBZ: carbamazepina; NI: não informado.

mortalidade em crianças com idade abaixo de 2 anos, indivíduos com uso de múltiplos anticonvulsivantes e pessoas com debilidade física e/ou idade avançada<sup>8,9</sup>. Alguns relatos de casos fatais de reação grave a carbamazepina (Tabela 1) foram descritos por Schweitzer I. 2011, Salzman *et al.* 1997 e Hopen *et al.* 1981. Entretanto, em outros relatos houve desfecho do caso com regressão dos sintomas (Kim *et al.* 2011, Ganeva *et al.* 2008 e Wadhawan *et al.* 2005).

O exato mecanismo patogênico das reações adversas a anticonvulsivantes ainda é desconhecido, mas existe uma forte evidência que o excesso de metabólitos tóxicos de anticonvulsivantes aromáticos chamados de óxidos de areno é a principal causa<sup>13,14,15</sup>. Pacientes devem sem informados sobre a natureza e o motivo da reação. Eles também devem portar um cartão com todos os últimos acontecimentos médicos, e indicar, por exemplo, que o paciente sofreu recentemente uma reação de hipersensibilidade, discriminando o medicamento.

O paciente deste estudo apresentou severa reação de hipersensibilidade e potencial risco de morte no caso de não suspensão imediata do medicamento. Seis meses após sua alta hospitalar permanece assintomático.

## CONCLUSÃO

As reações de hipersensibilidade a medicamentos representam um sério problema de saúde pública, afetando uma considerável parcela da população. A pele é um dos órgãos mais acometidos, entretanto, o quadro pode envolver qualquer órgão ou sistema, podendo ser fatal em alguns casos. Para melhor identificação destas reações é importante boa qualificação e conhecimento das reações adversas pelos profissionais de saúde. A conduta adequada minimiza o sofrimento dos pacientes, reduz os gastos públicos com medicamentos e internações hospitalares, promovendo melhor acesso à saúde pela população em geral.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup>Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1998, 39, S8-S16.
- <sup>2</sup>Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1995, 155, 2285-2290.
- <sup>3</sup>Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology*. 1997, 49, 542-546.
- <sup>4</sup>Demoly P, Pichler WJ, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in allergy 1: drug allergy/hypersensitivity. *Allergy*. 2008, 63(5):616-9.
- <sup>5</sup>Gomes ER, Pichler WJ, Demoly P, Aberer, Frew AJ, Weck A, *et al.* The drug ambassador project: The diversity of diagnostic procedure for drug allergy around Europe. *Allergy Clin Immunol Int -J World Allergy Org.* 2008, 17:9-18.
- <sup>6</sup>Gogtay NJ †, Baydekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review. *Drug Saf.* 2005, 4(3):571-581.
- <sup>7</sup>Kim S-H, Leed KW, Songa W-J, Songa BC, Kime SH, Jeef Y-K, *et al.* Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Research*. 2011, 97, 190-197.
- <sup>8</sup>Schweitzer I. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: A rare and serious complication. *MJA*. 2011, Volume 194, Number 11, June.
- <sup>9</sup>Salzman MB, Valderrama E, Sood SK. Carbamazepine and Fatal Eosinophilic Myocarditis. *The New England Journal of Medicine*. 1997, To the Editor: pag. 878, March 20.
- <sup>10</sup>Hopen G, Nesthus I and Laerum OD. Fatal Carbamazepine Associated Hepatitis. *Acta Med Scand*. 1981, 210: 333-335.
- <sup>11</sup>Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Troeva J, Baldaranov I, Vassilev I, *et al.* Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *International Journal of Dermatology*. 2008, 47, 853-860.
- <sup>12</sup>Wadhawan M, Tyagi P, Malhotra V, Sakhuja P, Puri AS. Reversible cholestatic hepatitis due to carbamazepine in an adolescent. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2005, Vol 24 July-August.
- <sup>13</sup>Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Incidence, prevention and management. 1999, *Drug Saf*, 21:489-501.
- <sup>14</sup>Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest*. 1988, 82:1826-1832.
- <sup>15</sup>Kennebeck GA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Am Board Fam Pract*. 2000, 13: 364-370.