

REACÇÃO ADVERSA CUTÂNEA À SULFASSALAZINA

Clarinda Neves,* Bárbara Fernandes,** Anabela Barcelos***

Doente do sexo feminino, 52 anos de idade, raça caucasiana, seguida em consulta de Reumatologia desde Fevereiro de 2007 por Artrite Reumatóide, com factor reumatóide positivo, erosiva e deformante com 15 anos de evolução. Associadamente apresentava Síndrome de Sjögren secundário e Osteoporose grave fracturária. Encontrava-se medicada com metotrexato (MTX), 15 mg/semana, desde há cerca de 10 anos em associação a baixa dose de metilprednisolona, 4mg/dia, com controlo da actividade da doença. Durante o seguimento na consulta, foi suspenso o MTX por toxicidade pulmonar e intolerância digestiva. Iniciou então terapêutica com sulfassalazina (SLZ), na dose de 500mg/dia com indicação para aumentar a dose de forma gradual, semanalmente. Ao fim de quinze dias de terapêutica, encontrando-se a fazer 1.000mg/dia, a doente recorreu à consulta por febre, associada a lesões cutâneas pruriginosas, ocupando a quase totalidade do tegumento, maculosas, eritemo-violáceas, algumas das quais com alvos bem definidos (Figura 1). Sem envolvimento das mucosas ou adenopatias cervicais. Sem alterações laboratoriais, nomeadamente das provas de função hepática ou eosinofilia. Foi solicitada observação da Dermatologia tendo sido colocado o diagnóstico de Eritema Polimorfo sem envolvimento das mucosas (eritema polimorfo *minor*) secundário à SLZ. Foi suspensa a SLZ e iniciada terapêutica com metilprednisolona na dose de 1mg/Kg/dia durante três dias com rápido desmame terapêutico até à dose de manutenção de 4mg/dia. Verificou-se boa evolução clínica, com regressão total das lesões cutâneas.

A SLZ descoberta no fim dos anos 30¹ foi inicialmente utilizada em patologias de provável etiologia infecciosa. Após um longo período de indiferença quanto ao valor da SLZ como fármaco anti-reumático, foi no fim dos anos 70 que surgiu a sua indicação em Reumatologia,² sendo ainda hoje frequentemente utilizada. A sua eficácia foi com-

provada em várias patologias reumáticas (Artrite Reumatóide, Artrite Psoriática, Espondilite Anquilosante, Artrite Reactiva, Artrite Idiopática Juvenil).³⁻⁶ A dose inicial recomendada é de 500mg/dia podendo ser semanalmente aumentada, até uma dose 2g/dia (1g duas vezes ao dia).

As reacções adversas à SLZ nos doentes com Artrite Reumatóide têm uma frequência de cerca de 20 a 30%^{7,8} e em 76% dos casos surgem nos primeiros três meses de tratamento.⁷ As reacções mucocutâneas são as segundas mais frequentes (5 a 15%)^{7,9}, logo após as reacções adversas gastro-intestinais. A forma mais frequente de apresentação é o exantema pruriginoso maculo-papuloso generalizado. Mais raramente estão descritos quadros de fotossensibilidade, urticária, eritema polimorfo *mi-*



Figura 1. Eritema polimorfo minor secundário à sulfassalazina.

*Serviço de Medicina 2; Hospital Infante D. Pedro EPE, Aveiro

**Serviço de Dermatologia; Hospital Infante D. Pedro EPE, Aveiro

***Unidade de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro EPE, Aveiro

Quadro I. Reacções Adversas mais Frequentes à Sulfassalazina**Reacções adversas mais frequentes à sulfassalazina****• Gastrointestinais**

Náuseas, vômitos, dispepsia, diarreia, dores abdominais, elevação das enzimas hepáticas

• Cutâneo-mucosas

Exantemas, prurido, urticária, eritema polimorfo *minor*, S. Stevens-Johnson, S. de Lyell, DRESS, vasculite, ulcerações orais, lúpus eritematoso, alopecia

• Hematológicas:

Anemia aplásica, agranulocitose, leucopenia, neutrofilia

• Sistema Nervoso central

Cefaleias, vertigens, confusão mental, depressão

S. – Síndrome; DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

nor, eritema polimorfo *major* (Síndrome de Stevens-Johnson), Síndrome de Lyell, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), vasculite, ulcerações orais, prurido, lúpus eritematoso e alopecia.

A SLZ é metabolizada por acetilação mediada pela N-acetiltransferase (NAT2) a nível hepático. Vários trabalhos experimentais demonstram que estes efeitos adversos são mais frequentes nos indivíduos acetiladores lentos. O doseamento dos metabolitos da SLZ (sulfapiridina livre e acetilada) no soro ou na urina ou a determinação do genótipo NAT2 poderiam ser utilizados para identificar este grupo, no entanto estes exames não são realizados na prática clínica.

As reacções adversas mais frequentes da SLZ encontram-se no Quadro I. Ainda que a maior parte das reacções sejam ligeiras e auto-resolutivas após a suspensão do fármaco, os autores pretendem chamar a atenção para a importância de um diagnóstico precoce e consequentemente para a neces-

sidade da rápida suspensão do fármaco, de forma a evitar quadros clínicos mais severos e com prognóstico mais reservado como são exemplos o DRESS, o Síndrome de Stevens-Johnson e o Síndrome de Lyell.

Endereço para correspondência

Clarinda Neves

Serviço de Medicina 2

Hospital Infante D. Pedro E.P.E. – Aveiro

Avenida Artur Ravara – 3814 – 501 Aveiro

Email: ccn@netcabo.pt

Referências

1. Svartz N: Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. *Acta Med Scand* 1942; 110:577.
2. Porter D, Capell H. The use of sulphasalazine as a disease modifying antirheumatic drug. In: Brooks P, ed. *Slow-acting antirheumatic drugs and immunosuppressives*. Ballière's Clin Rheumatol 1990;4:535-551.
3. Chalmers I, Sitar D, Hunter T. A one-year, open, prospective study of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: Adverse reactions and clinical response in relation to laboratory variables, drug and metabolite serum levels and acetylator status. *J Rheumatol* 1990;17:764-770.
4. Farr M, Kitis G, Waterhouse L, et al. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1990;29:46-9.
5. Ferraz M, Tugwell P, Goldsmith C, et al. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17:1482-1486.
6. Grondin C, Malleson P, Petty R. Slow-acting antirheumatic drugs in chronic arthritis of childhood. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:38-47.
7. Amos R, Pullar T, Capell H, et al. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J* 1986;293:420-423.
8. Tanaka E, Taniguchi A, Urano W et al. Adverse effects of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis are associated with diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene. *J Rheumatol* 2002;29:2492-2499.
9. Donovan S, Hawley S, Maccarthy J. Tolerability of enteric-coated sulphasalazine in rheumatoid arthritis: results of a co-operating clinics study. *Br J Rheumatol* 1990;29:201-204.